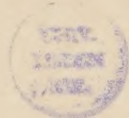


**EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN  
ÜBER DEN EINFLUSS EINER  
NEUTRONEN-GAMMA-MISCHSTRAHLUNG  
AUF DAS IMMUNSYSTEM,  
DARGESTELLT AM MODELL DER TETANUS-  
IMMUNITÄT DER MAUS**

von

Hans-Günther Dittrich

*Diss. München  
1983*



AUS DEM INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE MIKROBIOLOGIE,  
INFEKTIONS- UND SEUCHENMEDIZIN DER TIERÄRZTLICHEN  
FAKULTÄT DER LUDWIG- MAXIMILIANS- UNIVERSITÄT IN  
MÜNCHEN

Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. A. Mayr

angefertigt unter der Leitung von Prof. Dr.  
H. Buschmann

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS  
EINER NEUTRONEN- GAMMA- MISCHSTRAHLUNG AUF DAS  
IMMUNSYSTEM, DARGESTELLT AM MODELL DER TETANUS-  
IMMUNITÄT DER MAUS

Inaugural- Dissertation

Zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig- Maximili-  
ans- Universität in München

von

Hans- Günther Dittrich

München 1983

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät  
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. G. Terplan

Referent: Prof. Dr. H. G. Buschmann

Korreferent: Prof. Dr. K. Tempel

Tag der Promotion: 29. Juli 1983

## Inhaltsverzeichnis

|        |                                                                       |       |
|--------|-----------------------------------------------------------------------|-------|
| 1.     | Einleitung                                                            | S. 4  |
| 2.     | Literatur                                                             | S. 7  |
| 2.1.   | Die Antikörperbildung und die Funktion immunogener Organe             | S. 7  |
| 2.2.   | Arten und Wirkungsweise radioaktiver Strahlung                        | S. 10 |
| 2.3.   | Auswirkungen ionisierender Strahlen auf das biologische System        | S. 12 |
| 2.4.   | Beeinflussung der Resistenzmechanismen                                | S. 17 |
| 2.4.1. | Hemmung der unspezifischen Infektionsresistenz                        | S. 17 |
| 2.4.2. | Beeinflussung der allgemeinen Resistenz                               | S. 17 |
| 2.4.3. | Beeinflussung der zellulären Resistenz                                | S. 17 |
| 2.4.4. | Beeinflussung der humoralen Resistenz                                 | S. 19 |
| 2.5.   | Erreger des Wundstarrkrampfes bei Mensch und Tier: Clostridium tetani | S. 21 |
| 3.     | Material und Methodik                                                 | S. 24 |
| 3.1.   | Versuchstiere und ihre Haltung                                        | S. 24 |
| 3.2.   | Durchführung der Bestrahlung                                          | S. 25 |
| 3.3.   | Technik der Blutentnahme, Serumgewinnung, Aufbewahrung                | S. 27 |
| 3.4.   | Durchführung der Versuche                                             | S. 28 |
| 3.5.   | Nachweis der Antikörper durch ELISA                                   | S. 31 |
| 4.     | Ergebnisse                                                            | S. 34 |
| 4.1.   | Versuchsergebnisse: Ganzkörperbestrahlung mit 200 rd                  | S. 34 |
| 4.2.   | Versuchsergebnisse: Ganzkörperbestrahlung mit 300 rd                  | S. 42 |
| 4.3.   | Durchschnittliche Gewichtsentwicklung                                 | S. 50 |
| 5.     | Diskussion der Ergebnisse                                             | S. 53 |
| 6.     | Zusammenfassung                                                       | S. 59 |
| 7.     | Summary                                                               | S. 61 |
| 8.     | Literaturverzeichnis                                                  | S. 63 |



Meinen Eltern  
in  
Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41554012\\_0003](https://archive.org/details/IA41554012_0003)

## 1. Einleitung

Auf kaum einem anderen Gebiet der Tätigkeit des Menschen sind die Risiken und möglichen nachteiligen Auswirkungen, die aus Forschung und Technik entstehen können, mit solcher Akribie und mit solchem Nachdruck untersucht worden, wie die Risiken, die aus dem Umgang mit ionisierenden Strahlen entstehen können.

Schon im Jahre 1903 entdeckte HEINEKE biologische Effekte durch Röntgenstrahlen, wie Erythembildung, Verbrennungen und Verätzungen.

Erst verhältnismäßig spät, nämlich im Jahre 1932, wurde von CHADWICK das Neutron als Baustein im Atomkern und somit eine weitere Art korpuskulärer Strahlung gefunden. Diese Neutronenstrahlung gewinnt durch ihre für korpuskuläre Strahlen einzigartige- Fähigkeit, Materie fast ungehindert durchdringen zu können, zunehmend an Bedeutung.

Nach den A- Bombenexplosionen in Hiroshima und Nagasaki ( 1945 ) und der Entdeckung mächtiger Strahlengürtel um die Erde herum wurde die Erforschung der Wechselwirkung zwischen ionisierender Strahlung und biologischen Systemen intensiviert und mit Nachdruck betrieben.

LAZARUS beschrieb 1927 den Menschen als "Wanderer zwischen strahlenden Welten". Er meinte damit die Umweltbelastungen ( Sonne, Mond, Boden, Wasser etc. ) durch radioaktive Strahlung. Dazu kommt heute noch die sogenannte zivilisatorische Strahlenexposition, die durch die vielfältige Verwendung von ionisierenden Strahlen in Medizin, Industrie und Technik bedingt ist.



Tabelle 1: Übersicht über die Strahlenbelastung in der Umwelt

| <u>Natürl. äußere</u><br><u>Umweltstrahlen</u>   | <u>Natürl. innere</u><br><u>Einstrahlung</u> | <u>Zivilisator. Um-</u><br><u>weltstrahlen</u>              |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Kosmos, Boden,<br>Wasser, Luft,<br>Gebäude       | Radioaktive<br>Isotope                       | Medizinische An-<br>wendung, Industrie,<br>Technik, Fallout |
| 100.000- 130.000<br>Rem/ a u. 1 Mio.<br>Menschen | 25.000 Rem/ a<br>u. 1 Mio.<br>Menschen       | 20.000- 70.000 Rem/<br>a u. 1 Mio. Menschen                 |

Es stellt sich nun die Frage, wie radioaktive Strahlen die Antwort des Immunsystems auf einen Antigenkontakt beeinflussen können.

---

1 Rem: ( Röntgen equivalent man ): Da die Ionendichte der einzelnen Strahlenarten unterschiedlich ist, ist auch ihre Wirkung im Körpergewebe verschieden stark. Die Einheit Rem ist somit ein Maß für die "relative biologische Wirksamkeit" ( RBW ) der einzelnen Strahlungsarten. Die RBW der Alpha- und schnellen Neutronenstrahlen ist ca. 10- mal größer als die der Gamma- und Betastrahlen.

1 Rem ist also die Dosis einer ionisierenden Strahlung, die in ihrer biologischen Wirkung einem Rad einer Röntgen- oder Gammastrahlung entspricht.

Aufgabe dieser Arbeit soll es deshalb sein, die Auswirkungen einer Bestrahlung mit einer Neutronen-Gamma- Mischstrahlung auf die Tetanus- Schutzimpfung der Maus darzustellen.

Aus folgenden Gründen wurde das Toxin von *Clostridium tetani* als Antigen zur Immunisierung der Versuchstiere verwendet:

1. *Clostridium tetani* ist ein gut erforschter Keim, der ubiquitär vorhanden ist.
2. Das Bakterium führt bei Mensch und Tier zu ausgeprägten Krankheitserscheinungen.
3. Nach Antigenkontakt kommt es bei der Maus zu einer guten Ausbildung der Immunität.
4. Bei der Maus ist das Auftreten von Primär- und Sekundärreaktionen nach Immunisierung mit Tetanus- Toxoid nachgewiesen.

## 2. Literatur

### 2.1. Die Antikörperbildung und die Funktion immuno- gener Organe

Unter Immunität versteht man die im Laufe des Lebens aktiv oder passiv erworbene, spezifische Abwehrkraft eines Organismus gegenüber pathogenen Mikroorganismen ( antiinfektiöse Immunität ), gegenüber ihren Toxinen ( antitoxische Immunität ) oder gegenüber anderen antigenwirksamen Substanzen ( ROLLE, MAYR, 1978 ).

Immunität ist keine gleichbleibende Zustandsform, sondern ständigen Schwankungen- sei es durch verschiedene biologische Reaktionen oder durch die Konstitution- unterworfen.

Sie wird aktiv bei einer Infektion oder durch künstliche Inokulation von vermehrungsfähigen, inaktivierten oder abgetöteten Erregern, respektive von Erregerantigenen oder Toxoiden, und passiv durch die Übertragung von Immunseren aus anderen Organismen erworben.

Die wichtigsten Orte der Antikörperbildung sind Milz, Knochenmark, Lymphknoten, Lunge, Leber und Schleimhäute.

Aktive Immunität baut sich aus zellulären und humoralen Abwehrmechanismen auf.

Immunreaktionen kommen durch das Zusammenwirken verschiedener Zellsysteme zustande.

Nach der Aufspaltung der komplexen Antigene durch Makrophagen sind thymusabhängige T- Zellen für die zellgebundene und thymusunabhängige B- Zellen für die humorale Immunreaktion verantwortlich.

Die Bildung der humoralen und zellulären Antikörper erfolgt in den sogenannten Plasmazellen, welche über B- und T- Lymphozyten, die sich nach Antigenkontakt in Blastzellen umwandeln, entstehen.

Die Antikörperbildung erfolgt in 3 Phasen:

1. Adaptions- und Präinduktionsphase: Hier sind kleine Lymphozyten beteiligt.
2. Induktionsphase mit Plasmazellen und deren Vorstufen
3. Produktionsphase: Bildung von Antikörpern aus freien Aminosäuren durch Plasmazellen

Bei der aktiven Immunisierung entstehen daher spezifische Serumantikörper. Durch das Abfangen der Erreger und ihrer Toxine im Blut wird ein Ausbreiten im gesamten Organismus verhindert.

Je nach Art der Erreger kann es nach einer Infektion zur Ausbildung einer mehr oder weniger starken Immunität kommen, schwach z.B. nach lokaler Infektion mit pyogenen Bakterien, stark z.B. nach einer Infektion mit Bakterien, die eine starke Exotoxinproduktion bedingen, wie *Cl. tetani*.

Der chemischen Natur nach sind Antikörper Proteine. Sie sind Immunglobuline, die jeweils aus 4 Ketten bestehen- 2 H- ( Heavy= schwer ) und 2 L- ( Light= leicht ) Ketten, welche durch Disulfidbrücken untereinander verbunden sind.

Nach der von der WHO im Jahre 1965 vorgeschlagenen Nomenklatur werden die Immunglobuline in 5 Hauptklassen eingeteilt ( IgG, IgM, IgA, IgD, IgE ), die sich durch physikalische und biologische Merkmale unterscheiden.

Die Hauptträger der serologischen Antikörper sind IgG- und IgM- Immunglobuline. Letztere können als erste, noch nicht entgültige Stufe der humoralen Immunität aufgefaßt werden, wohingegen erstere die definitive, belastbare und über längere Zeit bestehende Stufe darstellen. So sind sie das wirksamste Instrument der spezifischen Abwehr gegenüber infektiösen und toxischen Antigenen.

Der hinsichtlich eines Antigens erfahrene Organismus reagiert nach wiederholter Zufuhr eben dieses Antigens mit verkürzter Latenzzeit, schnellerem Erreichen des Höchsttiters und bevorzugter Bildung von IgG. Außerdem wird die Avidität der Serumantikörper zum Antigen größer. Ebenso werden höhere Spitzentiterwerte erreicht und es kommt zu einer Verlängerung der Dauer der humoralen Immunität.

## 2.2. Arten und Wirkungsweise radioaktiver Strahlung

Bei den Arten radioaktiver Strahlung unterscheidet man zwischen elektromagnetischen und korpuskulären Strahlen.

Elektromagnetische Strahlen sind Gamma- und Röntgenstrahlen. Zu den korpuskulären Strahlenarten zählen neben einigen Arten von untergeordneter Bedeutung vor allem Alpha-, Beta- und Neutronenstrahlen. Im Folgenden soll nun nurmehr auf die Neutronenstrahlen näher eingegangen werden.

Neutronen sind neben Protonen Atomkernbausteine, die keine elektrische Ladung aufweisen.

Neutronen werden nicht, außer kurz nach Spaltreaktionen, von radioaktiven Kernen emittiert.

( Instabile Atomkerne können unter Emission radioaktiver Strahlen in stabile Kerne übergehen. )

Neutronen werden außerdem auch bei Kernfusionsprozessen freigesetzt.

Bei diesen Spalt- und Fusionsprozessen entstehen sogenannte schnelle Neutronen mit Energien um 1 MeV bei Spalt- und bis zu 22 MeV bei Fusionsprozessen. Sie treten in Materie nach anderen physikalischen Gesetzen wie Alpha-, Beta- oder Gammastrahlen in Wechselwirkung mit der Umgebung. Dabei unterscheidet man zwischen elastischen und inelastischen Prozessen.

Die biologisch bedeutende Wirkung kommt durch elastische Stoßprozesse zustande. Es entstehen Rückstoßkerne, die ähnlich wie Alphateilchen, auch mit großer biologischer Wirksamkeit- als dicht ionisierende Strahlen- Ionisations- und Anregungsprozesse bewirken. Die leichten Atomkerne sind am besten geeignet, als Rückstoßkerne Neutronenenergie zu übernehmen.

( Biologische Systeme bestehen fast nur aus Elementen mit niedriger Ordnungszahl. )

So werden in biologischer Materie durch Wasserstoffatome etwa 50 % der Gesamtenergie schneller Neutronen übertragen.

Die Abschirmung gegen Neutronenstrahlen gelingt am besten durch leichtatomige Stoffe wie Wasser oder Paraffin.

### 2.3. Auswirkungen von ionisierenden Strahlen auf das biologische System

Bis heute fehlt eine umfassende Theorie über die Grundlage der Strahlenwirkung ( namentlich bei Neutronenstrahlen ) auf biologische Systeme.

Die Folgen einer Bestrahlung basieren vor allem auf der Energieabsorption durch das Gewebe, was zu einer Anregung bzw. Ionisation von Atomen und Molekülen führt. Diese angeregten Atome und Moleküle haben hohe biochemische Aktivität. Es kommt zur Bildung aktiver, freier Radikale mit ungesättigten Valenzen, die zu unmittelbaren Veränderungen biologisch wichtiger Moleküle, v.a. der DNA, führen ( Oxidationen, Einfluß auf Enzymaktivitäten ). Die Folgen sind Mitosehemmungen und Mutationen, Chromosomenzerfall und Zelltod.

Abhängig vom Zeitpunkt und von der Dosis bewirken ionisierende Strahlen eine Unterdrückung der Immunabwehr.

In der Literatur finden sich schon ziemlich frühzeitig Hinweise auf die immunsuppressive Wirkung ionisierender Strahlen.

Im Jahre 1903 entdeckte HEINEKE die hohe Empfindlichkeit lymphatischen Gewebes gegenüber einer Bestrahlung.

BENJAMIN und SLUKA fanden im gleichen Jahr, daß die Antikörperbildung und damit auch die Präzipitinbildung nach Injektion von Rinder Serum bei bestrahlten Kaninchen im Gegensatz zu unbestrahlten langsamer erfolgt. Dieser Unterschied war jedoch nur dann festzustellen, wenn das Antigen nach der Bestrahlung verabreicht worden war.

WARREN und WHIPPLE wiesen 1923 eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber banalen Infektionskrankheiten bei bestrahlten Säugetieren nach, die nicht auf einer Virulenzsteigerung der Erreger beruhte ( TALIAFERRO u. TALIAFERRO, 1946 ), sondern auf einem Zusammenbruch der natürlichen Resistenz.

Kleine Strahlendosen- etwa in der Größenordnung zwischen 25 und 100 Röntgen- bewirken bei kurzzeitiger Strahlenexposition eine Stimulierung der Infektabwehr ( GERHARTZ, 1909, KÜPFERLE u. BACHMEISTER, 1916, MANOUKHINE, 1925, LE FEVRE DE ARRIC, 1927, LUSZTIG, 1929, DESJARDINS, 1931, 1937, 1939, 1941, FRIED, 1937, WINTZ, 1940, PENDERGRASS u. HODES, 1941, KELLY u. DOWELL, 1941/ 42, RIGOS, 1942, ENGLER, 1943, MERRITT, 1944, DIXON, 1952, TALIAFERRO u. TALIAFERRO, 1969, ZAALBERG, 1973 ).

---

1 Röntgen ( R ): Die Menge einer Röntgen- oder Gammastrahlung, die in 1 cm<sup>3</sup> Luft 2 x 10<sup>9</sup> Ionenpaare erzeugt ( = 2,8 x 10<sup>-4</sup> C/ kg )

Eine Erklärung für diese günstige Wirkung einer Teilkörperbestrahlung mit niedriger Dosis ist schwierig. Es werden einige Hypothesen diskutiert, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll und die letztendlich nicht ganz zufriedenstellend sind.

Ab einer gewissen Strahlendosis ist aber nur mehr ein depressiver Effekt auf das Immunsystem erkennbar.

Die Strahlenwirkung ist jedoch nicht allein abhängig von der Strahlendosis, der Bestrahlungsdauer und der Lokalisation, sondern auch von anderen Faktoren wie Geschlecht, Alter, allgemeinem Gesundheitszustand, Ernährungszustand etc. ( TALIAFERRO u. TALIAFERRO, 1951 ).

Weiters wurde von LANGENDORFF, MELCHING, MESSERSCHMIDT festgestellt, daß bei Vorhandensein einer Wunde die Mortalität der Versuchstiere deutlich erhöht war ( 1959 ). Das gilt vor allem dann, wenn die Wunde nach der Strahlenexposition gesetzt worden war.

Ebenso hängt die Wirkung der Bestrahlung von der Art des betroffenen Gewebes ab.

Bereits 1906 entdeckten BERGONIE u. TROBONDEAU, daß die Empfindlichkeit von Zellen gegen Strahlen proportional zum Zellteilungsrythmus und umgekehrt proportional zum Grad der Zelldifferenzierung ist.  
( nach: Krebs, A., Strahlenbiologie, siehe Anhang )

In die gleiche Richtung gehen die Erkenntnisse von ALEXANDER ( 1966 ), der herausfand, daß der Organismus umso strahlenempfindlicher reagiert, je mehr Zellteilungen in den verschiedenen Organen auftreten. Hieraus ergibt sich eine erhöhte Anfälligkeit der Zellen während der Mitose.

SPARROW und EVANS entdeckten 1961 eine erhöhte Empfindlichkeit von Zellkernen mit höherem DNA- Gehalt gegenüber Kernen mit geringerem DNA- Gehalt. Die  $D_{37}$  - Werte ( Dosismenge, die die ursprünglich vorhandene Zellmenge auf 37 % reduziert ) sind bei höherem Nukleinsäuregehalt niedriger ( TERZI, 1961 ).

Die Auswirkungen auf die Zellen sind derart, daß es zuerst zu einer Schrumpfung der Zellkerne kommt, nach 24 Stunden schwellen die Zellen an, Zellstrukturen werden sichtbar und schließlich erfolgt ein Zerfall der Kerne.

Es ergibt sich eine Verarmung an Zellen in den betroffenen Organen, die zu den Symptomen der "Allgemeinen Strahlenkrankheit" führt. ( A. KREBS, 1968 ). Sie ist eine schwere Allgemeinerkrankung mit septikämischen Charakter.

Strahlenschäden werden auch durch eine erhöhte Stoffwechselaktivität, durch Anwesenheit von Sauerstoff und die Zugehörigkeit zu bestimmten Altersgruppen ( in Jugend und hohem Alter erhöhte Anfälligkeit ) begünstigt.

Nicht zuletzt gibt es Unterschiede in der Strahlenwirkung durch den Zeitpunkt der Antigenapplikation im Verhältnis zum Zeitpunkt der Bestrahlung. Eine Bestrahlung nach der Antigenverabreichung beeinträchtigt die Immunabwehr wesentlich weniger als eine Bestrahlung vor der Antigenapplikation ( GRADDOCK u. LAWRENCE, 1948, BENJAMIN u. SLUKA, 1968, UYEKI u. KLASSEN, 1968 ).

Diese Erkenntnisse gelten für die schädigende Wirkung von Röntgenstrahlen. Gleiche oder andere Reaktionen nach einer Neutronenstrahlenexposition darzustellen, soll im weiteren Verlauf dieser Arbeit meine Aufgabe sein.

WHITFIELD u. YOUNDALE ( 1966 ) und ZAALBERG ( 1973 ) erklären oben erwähnte Abhängigkeit des Zeitpunkts der Antigenapplikation vom Zeitpunkt der Bestrahlung dadurch, daß noch nicht stimulierte Lymphozyten- sie befinden sich in der Interphase- besonders strahlenempfindlich sind.

Schließlich sei noch auf die Erkenntnis von BLOOM aus dem Jahre 1948 verwiesen, der herausfand, daß sämtliche Arten ionisierender Strahlen einander ähnliche Effekte besitzen. Dies läßt den Schluß zu, daß auch Neutronenstrahlen, die, wenngleich nur sekundär, ionisierend wirken, denselben Einfluß auf das biologische System haben.

## 2.4. Beeinflussung der Resistenzmechanismen

### 2.4.1. Hemmung der unspezifischen Infektions- resistenz

Neben der direkten Wirkung auf die einzelnen Resistenzmechanismen sind auch die indirekten Wirkungen zu berücksichtigen.

Sie äußern sich als Folgen der durch die Strahlung auftretenden Anämie, Leukopenie, Störungen des Elektrolytgleichgewichts im Plasma, Störungen im Gastrointestinaltrakt und Veränderungen in der Sekretion der Nebennierenrindenhormone ( ELLINGER, 1952, FRIEDMAN, 1954 ).

### 2.4.2. Beeinflussung der allgemeinen Resistenz

Eine Bestrahlung kann zu einer Schädigung von Gewebsschranken führen und somit ein Eindringen von Keimen in die Blutbahn begünstigen.

Hierbei sind vor allem Haut, Lunge und der Magen-Darmtrakt betroffen ( PERKINS et al., 1956 ).

### 2.4.3. Beeinflussung der zellulären Resistenz

Durch Beeinträchtigungen der Phagozytosemechanismen werden sowohl weniger Keime nach einer Strahlenexposition der Versuchstiere phagozytiert, als auch phagozytierte Keime wieder freigesetzt.

So stellten SILVERMAN et al. im Jahre 1954 bei einer 60- stündigen Bestrahlung von Mäusen mit einer Dosis von 1200 rd fest, daß Leber und Milz nicht mehr in der Lage sind, Keime abzufangen und zu inaktivieren. Durch die Verarmung an Leukozyten ist bei allen entzündlichen Vorgängen die zellige Infiltration wesentlich geringer.

GORDON und MILLER fanden 1955 heraus, daß bei einer Infektion mit *Klebsiella pneumoniae* unbestrahlte Kaninchen die Erreger nach wenigen Stunden ausscheiden. Bei bestrahlten Tieren hingegen kommt es- nach einer vorübergehenden Verminderung der Keimzahl durch die körpereigene Abwehr- zu einer Keimvermehrung und zum Tod.

Die strahlenempfindlichsten Blutzellen sind die Lymphozyten. Sie sinken nach einer Ganzkörperbestrahlung am schnellsten ab und haben eine längere Regenerationszeit als die anderen Blutzellen ( JACOBSON, 1954 ).

---

1 Rad ( rd ) : ( Radiation absorbed dose ); Die Dosis, die mit Atomen des Körpers in Wechselwirkung tritt und somit chemische und physiologische Vorgänge auslöst ( Für den praktischen Strahlenschutz- vor allem bei Weichteilgewebe- kann 1 R = 1 rd angenommen werden );  
( 1 rd = 0,01 J / kg ).

Makrophagen hingegen sind relativ radioresistent ( BLOOM, 1948, SADO, 1968 ), jedoch wird ihre Fähigkeit zur Phagozytose ( DONALDSON et al., 1954 ) und besonders ihre Fähigkeit, phagozytierte Bakterien zu inaktivieren, beeinträchtigt. Bei einer Ganzkörperbestrahlung von Mäusen mit 450 R waren erst nach 26 Tagen wieder normale Phagozytosewerte festzustellen.

#### 2.4.4. Beeinflussung der humoralen Resistenz

Bei der Bildung der Serumproteine durch eine Bestrahlung sind vor allem die Gammaglobuline betroffen. Es kommt durch Zerstörung von Mastzellen zu einer Histaminliberation, das über antikomplementäre Eigenschaften verfügt ( DONALDSON u. MARCUS, 1954 ).

Immunglobuline, die zum Zeitpunkt der Bestrahlung bereits vorhanden sind, sind mehr oder weniger strahlenunempfindlich. ROSSE et al. fanden nämlich 1967 heraus, daß die Hämolysefähigkeit der Immunglobuline IgM und IgG erst bei Bestrahlungsmengen von 14 bis 18 Millionen Rad auf 10 bzw. 30 % im in vitro-Experiment reduziert wird. In vivo dagegen fallen nach Untersuchungen von BAZIN u. MICKLEM, 1967, und BAZIN, 1968, die IgG- und IgA- Blutspiegel im Gegensatz zum IgM- Blutspiegel ab.

Abschließend ist zu sagen, daß die Adaptionsphase sehr stark, die Induktionsphase weniger und die Produktionsphase am geringsten durch eine Bestrahlung beeinflusst werden.

FUCK und MARCUS stellten 1956 ebenso wie ZAALBERG et al. im Jahre 1973 eine extreme Strahlenlabilität der kleinen Lymphozyten fest.

KATZ et al. fanden 1970 für B- Lymphozyten eine weit- aus größere Strahlenempfindlichkeit heraus als für T- Lymphozyten.

Die Strahlenresistenz antikörperbildender Plasma- zellen ist ziemlich groß. Die  $D_{37}$ - Werte befinden sich in einer Größenordnung von etwa 4000 bis 7000 R ( KENNEDY et al., 1965 ).

Auch kommt es nach einer Strahlenexposition zu einem Sinken des Properdinspiegels ( ROSS et al., 1955 ), des Lysozymgehalts ( BERNARDINI, 1954 ) und teilweise des Interferonanteils ( DE MAEYER et al., 1968, 1969 ).

Der Komplementgehalt selbst läßt sich durch eine Bestrahlung nicht beeinflussen ( FRÄNKEL, 1912, DONALDSON u. MARCUS, 1954 ).

Neben der Beeinträchtigung der verschiedenen Resistenz- mechanismen werden in der Literatur noch weitere Phänomene beschrieben, wie z.B. der Anstieg der Empfind- lichkeit von Mäusen nach einer Bestrahlung mit 250 bis 300 R gegenüber dem Toxin von *Cl. septicum* ( ADLER u. SHECHMEISTER, 1952 ).

## 2.5. Erreger des Wundstarrkrampfs bei Mensch und Tier: Clostridium tetani

Die Bakterien der Gattung Clostridium sind stäbchenförmig, grampositiv und endosporenbildend. Ihre ausgeprägten enzymatischen Leistungen führen zur Bildung von Toxinen. Je nach Lokalisation der Sporen in der Bakterienzelle und der Fähigkeit, Gelatine zu verflüssigen, erfolgt die Einteilung der Clostridien in 4 verschiedene Gruppen. Hier soll im weiteren Verlauf jedoch nur mehr auf Cl. tetani eingegangen werden.

Cl. tetani- erstmals nachgewiesen im Jahre 1885 vom Göttinger Doktorand NICOLAIER unter der Leitung von Professor FLÜGGE durch Injektion von Gartenerde an Versuchstiere und zum ersten Mal von KITASATO im Jahre 1889 in Reinkultur gezüchtet- ist ein  $2-5 \times 10^{-6}$  m langes und ca.  $0.5 \times 10^{-6}$  m breites, bewegliches Stäbchen mit trommelschlegelartigem Aussehen und endständiger Spore.

Das Bakterium entwickelt sich auf allen gängigen Nährböden unter anaeroben Bedingungen.

Die Toxinbildung ist abhängig von der Beschaffenheit des Nährbodens. So steigert z.B. ein Zusatz von Pferdehäoglobin oder defibriniertem Rinderblut diese Toxinbildung.

Vor allem für Menschen und Pferde gehört Tetanospasmin zu den stärksten biologischen Giften. Es besitzt Proteincharakter, ist hydrophil, thermolabil und wird bei peroraler Aufnahme nicht resorbiert.

Bereits  $1 \times 10^{-9}$  kg reichen aus, um eine Maus mit 15 g Körpergewicht innerhalb von 4 bis 6 Tagen zu töten. Das Krankheitsbild- vor allem bei Mensch und Pferd- wird bestimmt durch das Toxin ( Tetanospasmin ), besonders dann, wenn Sporen in eine Wunde mit zerstörtem Gewebe oder Blutungen gelangen. Es kommt zu einer Versteifung der Körpermuskulatur, das Kauen und Schlucken ist erschwert respektive unmöglich. Die Erkrankung zeichnet sich auch durch große Erregbarkeit des Patienten aus, die sich bis zu regelrechten Krampfanfällen steigern kann. Der Tod tritt ca. 3 bis 10 Tage nach dem Sichtbarwerden der ersten Krankheitserscheinungen ein.

Aussichten auf Therapieerfolge bestehen nur bei langer Inkubationszeit und unvollständiger Entwicklung der Krankheitssymptome. Ebenso hängt eine günstige Prognose von Sitz, Art und Umfang der Verletzung und der Menge des resorbierten Toxins ab.

Zur Behandlung verwendet man Tetanus- Immunseren. Ferner wird- zur Bekämpfung der Erreger- hochdosiert Penizillin appliziert. Durch das Immunserum kann nur das im Wundbezirk entstehende, respektive das in Blut- und Lymphgefäßen zirkulierende Toxin neutralisiert werden, nicht mehr jedoch das im zentralen Nervensystem gebundene.

Wegen der überaus schwierigen Tetanustherapie muß das Hauptaugenmerk auf der Prophylaxe liegen. Hierzu werden gesunde Tiere mit Tetanustoxoidimpfstoff aktiv immunisiert.

Der Impfschutz einer vollständigen aktiven Immunisierung ( bei erstmaliger Impfung: zweimalige Applikation im Abstand von 4 bis 6 Wochen ) beträgt ungefähr ein Jahr und kann durch neuerliche Impfstoffzufuhr im Jahresabstand verlängert werden.

Der Ausgangspunkt für die aktive Immunisierung ist das Toxoid, das man aus Bouillon- Kultur- Filtraten des Cl. tetani durch Zusatz von 0.2 bis 0.4 %igem, chemisch reinem Formalin und durch Bebrütung bei + 38° C für die Dauer von 15 bis 30 Tagen- bis zum völligen Verlust der toxischen Eigenschaften- gewinnt. Zur Stabilisierung, zur Steigerung der Haltbarkeit und zur Erhöhung der Immunogenität wird meist Aluminiumhydroxid zugesetzt.

Für die passive Immunisierung verwendet man antitoxisches Tetanusserum. Es wird durch Hyperimmunisierung ( mehrmalige Revakzination in kurzem Abstand ) von Pferden mit Tetanustoxoid gewonnen. Auch hier wird zur Erhöhung der Immunogenität Aluminiumhydroxid zugesetzt.

### 3. Material und Methodik

#### 3.1. Versuchstiere und ihre Haltung

Für die Versuche wurden weibliche NMRI- Mäuse der Firma IWANOWAS, Kissleg, verwendet.

Das durchschnittliche Gewicht der Tiere betrug zu Versuchsbeginn 17,5 g ( bei den 200 rd- Versuchen ) respektive 23 g ( bei den 300 rd- Versuchen ).

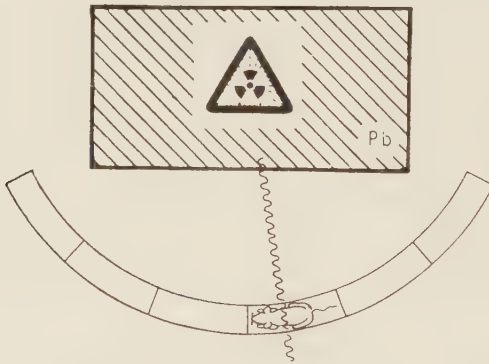
Je 10 Mäuse wurden in Makrolonkäfigen in einem vollklimatisierten Raum bei + 24°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 50 % gehalten.

Pelletiertes Alleinfutter der Firma ALTROMIN und Leitungswasser standen den Tieren ad libitum zur Verfügung.

### 3.2. Durchführung der Bestrahlung

Die Bestrahlung der Versuchstiere erfolgte im Forschungsreaktor der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung in München/ Neuherberg. Es wurde ein Reaktor vom Typ "TRIGA MARK III" mit einer stündlichen Dosisleistung von 5 kW verwendet.

Bei einer mittleren Dosisleistung von 15,5 rd/ min für die Neutronendosis bzw. von 3,25 rd/ min für die Gammastrahlendosis wurde eine homogene Dosisverteilung dadurch erreicht, daß die Mäuse auf einer senkrecht zur Bestrahlungsrichtung gestellten Ebene von



Skizze 1: Schematische Darstellung der Anordnung der Versuchstiere bei der Bestrahlung

100 x 112 cm Größe in einem Abstand Reaktorkern zu Versuchstier von 275 cm angeordnet waren. Auf dieser Ebene wurden die Versuchstiere in sechs 112 cm lange Plexiglasröhren, die zueinander parallel angeordnet waren und einen Abstand von 7 cm hatten, verbracht. Der Abstand von Tier zu Tier in den einzelnen Röhren betrug 10,5 cm.

Als Absorber für den Gammastrahlenanteil der Mischfeldddosisleistung war zwischen Reaktorkern und Bestrahlungsposition eine 10 cm dicke Bleiwand installiert.

Als Raum für die Bestrahlung diente ein sogenannter Trockenbestrahlungsraum von 90 m<sup>2</sup> Größe.

Die Neutronendosis wurde mit dem Zweikammermeßverfahren, die Gammastrahlendosis mit einer Magnesium-Argon- Ionisationskammer bestimmt.

Die Strahlung setzte sich aus 90 % Neutronenstrahlung und 10 % Gammastrahlung zusammen.

### 3.3. Technik der Blutentnahme, Serumgewinnung, Aufbewahrung

Die Versuchstiere wurden in Äthernarkose durch Eröffnung der Arteria axillaris mit einem Scherenschlag entblutet.

Das ausströmende Blut wurde mit Pasteurpipetten aufgefangen und- jeweils das Blut von 10 bestrahlten bzw. 5 unbestrahlten Versuchstieren- gepoolt.

Anschließend wurden die zellulären Blutbestandteile vom Blutserum durch Zentrifugieren bei 400 g abgetrennt.

Das Serum wurde in Reaktionsgefäße gefüllt und bei - 25°C bis zur Auswertung tiefgefroren.

Serumpools wurden hergestellt, da für die weiteren Untersuchungen eine bestimmte Serummenge nötig war.  
Jedes Ergebnis ist demnach das Ergebnis der Untersuchung eines Serumpools.

Wegen der großen Zahl erforderlicher Mäuse und der begrenzten Reaktorkapazität war es nicht möglich, eine größere Anzahl von Tieren in die Versuche mit-einzubeziehen.

### 3.4. Durchführung der Versuche

Um die Auswirkungen einer Bestrahlung mit Neutronen auf die Antikörperbildung gegen die Toxine von Cl. tetani zu untersuchen, wurden 4 verschiedene Versuchsanordnungen getroffen, die bei einer Ganzkörperbestrahlung der Versuchstiere mit 200 rd und 300 rd durchgeführt wurden.

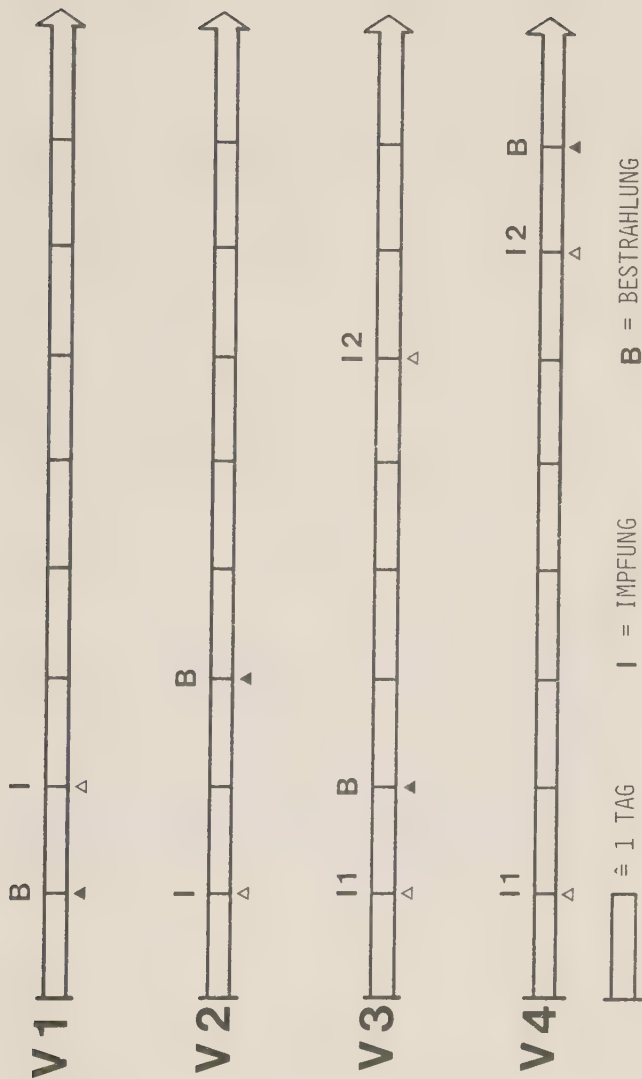
Versuch I: Einen Tag nach der Bestrahlung von 40 Mäusen wurden diese und weitere 20 Kontrolltiere, die nicht bestrahlt worden waren, mit 0,2 ml Tetanus-Toxoid/ Behringwerke ad us. vet. ( in Formalin entgiftetes Tetanus-Toxin mit Aluminiumhydroxidzusatz ) immunisiert. 4, 8, 12, 16 und zum Teil 20 Tage später wurde von bestrahlten und Kontrolltieren Blut gewonnen und auf seinen Antikörpertiter gegen Tetanus-Toxoid untersucht.

Versuch II: Die Tiere wurden zuerst vakziniert ( Verfahren wie bei Versuch I ) und dann- nach 2 Tagen- der Bestrahlung ausgesetzt. Die Blutentnahme erfolgte in gleichem Zeitabstand wie bei Versuch I. Auch hier dienten 20 unbestrahlt gebliebene Mäuse zur Kontrolle.

Versuch III: Die geimpften und nach einem Tag bestrahlten Tiere wurden 4 Tage nach der Strahlenexposition nochmals vakziniert. Dann erfolgte die Blutentnahme wie oben beschrieben.

Versuch IV: Die geimpften und nach 6 Tagen revak-

zinierten Mäuse wurden einen Tag nach der zweiten Immunisierung bestrahlt. Danach verlief die Blutentnahme bei diesem Versuch in gleichem Zeitabstand wie bei den vorhergehenden.



\* V 1 - V 4 WURDEN JEWEILS MIT 200 UND 300 RAD BESTRAHLUNGSMENGE DURCHFÜHRT.

### 3.5. Beschreibung der Serumauswertung nach ELISA

#### Verwendete Materialien:

Flachbodenplatten M 129 A der Firma DYNATECH,  
Flochingen

Tetanustoxoid- Behringwerke AG/ Marburg ad us. vet.

Karbonat- Bikarbonatpuffer 0,1 molar, pH= 9,6

NaCl- Phosphatpuffer plus Tween 20 ( 8 g NaCl + 0,2 g  
 $\text{KH}_2\text{PO}_4$  + 2,9 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$   
+ 0,2 g KCl pro 1 l Aqua dest.  
+ 0,05 % Tween 20 )

Tierartspezifisches Konjugat ( Lactat- Peroxidase-  
anti- Mouse, 1: 800,  
RAM/ IgG ( H + L ) PO,  
Nr. 26- 981 )

Substrat ( 0,5 g p- Phenyldiamin der Firma SIGMA/  
München + 4,67 g Zitronensäure + 9,15 g  
 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2 \text{ H}_2\text{O}$  pro 1 l Aqua dest., kurz  
vor Gebrauch Zusatz von 0,005 %  $\text{H}_2\text{O}_2$  )

#### Durchführung des Tests:

Der Nachweis des Antikörpertiters der Versuchstie-  
re erfolgte mit Hilfe von ELISA ( ELISA steht für:  
" Enzyme Linked Immuno Sorbend Assay" ).

Die Flachbodenplatten wurden mit reinem Tetanus-  
toxoid als Antigen beschichtet. Die Antigengebrauchs-  
verdünnung mit 0,1 molarem Karbonat-/ Bikarbonatpuf-  
fer lag bei 1: 10.000.

Nachdem die Vertiefungen der Mikrotiterplatten mit jeweils 0,1 ml der Antigenverdünnungen beschickt worden waren, wurden die Platten mit Parafilm verschlossen und 3 Stunden bei + 37°C inkubiert. Dann wurden sie über Nacht bei + 4°C im Kühlschrank aufbewahrt.

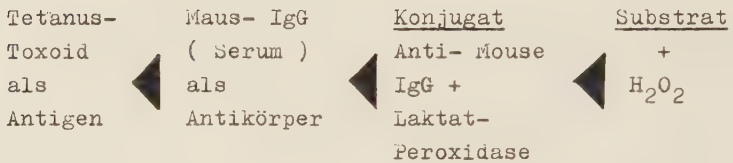
Am nächsten Tag wurden die Platten viermal mit NaCl-Phosphatpuffer plus Tween 20 gewaschen. Danach wurden die Vertiefungen mit je 0,1 ml der in 2er Stufen ( 1: 2, 1: 4, 1: 8 etc. ) mit NaCl- Phosphatpuffer plus Tween verdünnten Seren beschickt und bei + 37°C für 1 Stunde inkubiert.

Nach viermaligem Waschen ( siehe oben ) wurden die Platten mit je 0,1 ml der Gebrauchsverdünnung ( in NaCl- Phosphatpuffer ohne Tween 20, mit 5 % fötalem Kälberserum ) des tierartspezifischen Konjugats beschickt und wiederum bei + 37°C für 1 Stunde inkubiert.

Hierauf wurden die Platten wiederum viermal- wie oben beschrieben- gewaschen und je 0,1 ml Substrat zugegeben. Die Platten wurden 60 Minuten im Mikroshaker der Firma DYNATECH/ Plochingen geschüttelt, wobei es, je nach Antikörpergehalt, zu einem Farbumschlag ins Bläulich- Violette kam.

Im Multiscan-Photometer ( FLOW LABORATORIES, Bonn ) wurde die Extinktion bei einer Wellenlänge von 590 nm gemessen. Hieraus wurden- jeweils im Ver-

gleich mit einer gleich behandelten Kontrollreihe ohne Antikörperzusatz- die entsprechenden Antikörpertiter berechnet.



Skizze 3: Schematische Darstellung von ELISA

#### 4. Ergebnisse

##### 4.1. Versuchsergebnisse: Ganzkörperbestrahlung mit einer Strahlendosis von 200 rd ( Antikörpertiter )

( MP = Meßpunkt; jeweiliger Abstand zwischen den  
einzelnen Meßpunkten: 4 Tage )

#### Versuch I

| <u>Untersuchungs-</u><br><u>zeitpunkt</u> | <u>bestrahlte</u><br><u>Tiere</u> | <u>unbestrahlte</u><br><u>Tiere</u> |
|-------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| MP 1                                      | 0                                 | 0                                   |
| MP 2                                      | 0                                 | 1:32                                |
| MP 3                                      | 0                                 | 1:32                                |
| MP 4                                      | 1:16                              | 1:128                               |

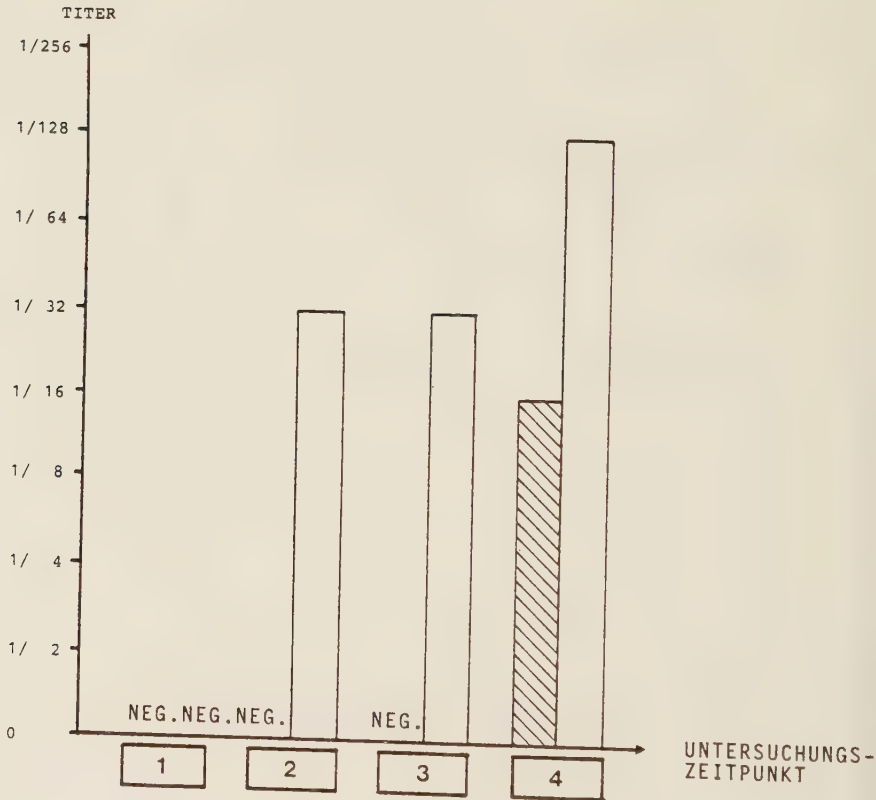
Tabelle 2: Ergebnisse Versuch I/ 200 rd

Aus den in Tabelle 2 aufgeführten Ergebnissen  
lassen sich 3 Schlußfolgerungen ableiten:

1. Bestrahlte Mäuse haben, bei gleichem Meß-  
zeitpunkt, eine deutlich geringere Anti-  
körperbildung zu verzeichnen als ihre Art-  
genossen, die nicht bestrahlt wurden.
2. Der Anstieg des Antikörpertiters erfolgt  
bei den bestrahlten Versuchstieren später.
3. Zum Zeitpunkt der letzten Messung ist der  
Antikörperspiegel der Versuchstiere gegen-  
über dem der unbestrahlten wesentlich  
niedriger.

SCHAUBILD 1

VERSUCH 1 - 200 RAD - ERGEBNIS



BESTRAHLTE TIERE (TITER EINES SERUMPOOLS AUS 5 TIEREN PRO MESSPUNKT)



KONTROLL-TIERE (TITER EINES SERUMPOOLS AUS 5 TIEREN PRO MESSPUNKT)

Versuch II

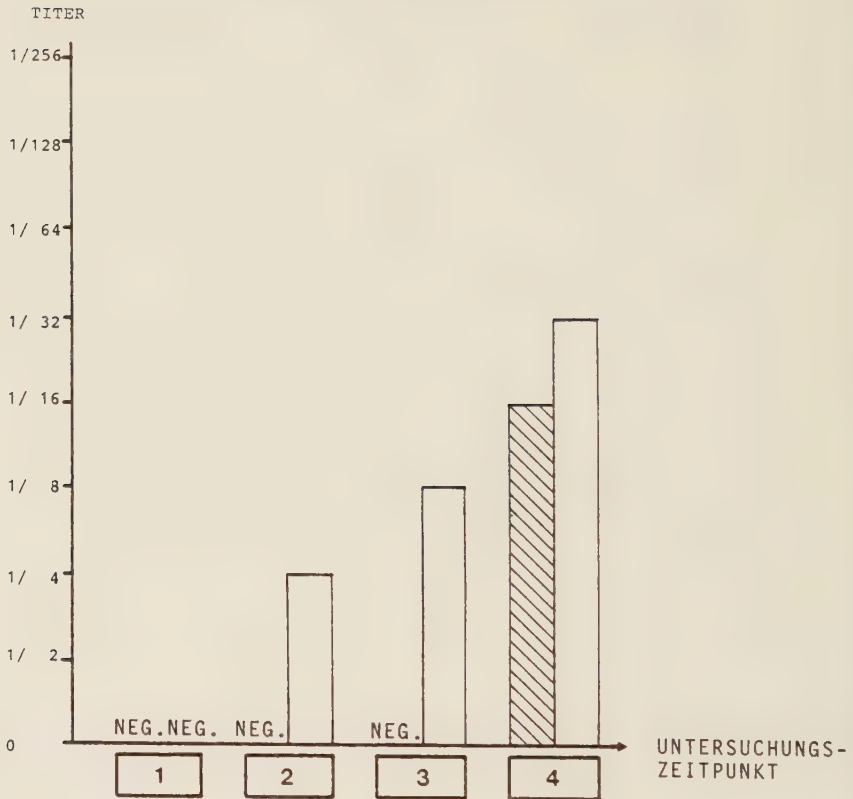
| <u>Untersuchungs-</u><br><u>zeitpunkt</u> | <u>bestrahlte</u><br><u>Tiere</u> | <u>unbestrahlte</u><br><u>Tiere</u> |
|-------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| MP 1                                      | 0                                 | 0                                   |
| MP 2                                      | 0                                 | 1:4                                 |
| MP 3                                      | 0                                 | 1:8                                 |
| MP 4                                      | 1:16                              | 1:32                                |

Tabelle 3: Ergebnisse Versuch II/ 200 rd

Auch hier lassen sich gleiche Schlußfolgerungen wie schon bei Versuch I/ 200 rd ziehen, nämlich eine geringere und langsamere Antikörperbildung mit niedrigeren Spitzenwerten im Gegensatz zu den unbestrahlt gebliebenen Kontrolltieren.

SCHAUBILD 2

VERSUCH 2 - 200 RAD - ERGEBNIS



BESTRAHLTE TIERE (TITER EINES SERUMPOOLS AUS 5 TIEREN PRO MESSPUNKT)



KONTROLL-TIERE (TITER EINES SERUMPOOLS AUS 5 TIEREN PRO MESSPUNKT)

Versuch III

| <u>Untersuchungs-</u><br><u>zeitpunkt</u> | <u>bestrahlte</u><br><u>Tiere</u> | <u>unbestrahlte</u><br><u>Tiere</u> |
|-------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| MP 1                                      | 1:2                               | 1:16                                |
| MP 2                                      | 1:8                               | 1:32                                |
| MP 3                                      | 1:16                              | 1:32                                |
| MP 4                                      | 1:16                              | 1:128                               |
| MP 5                                      | 1:>256                            | 1:>256                              |

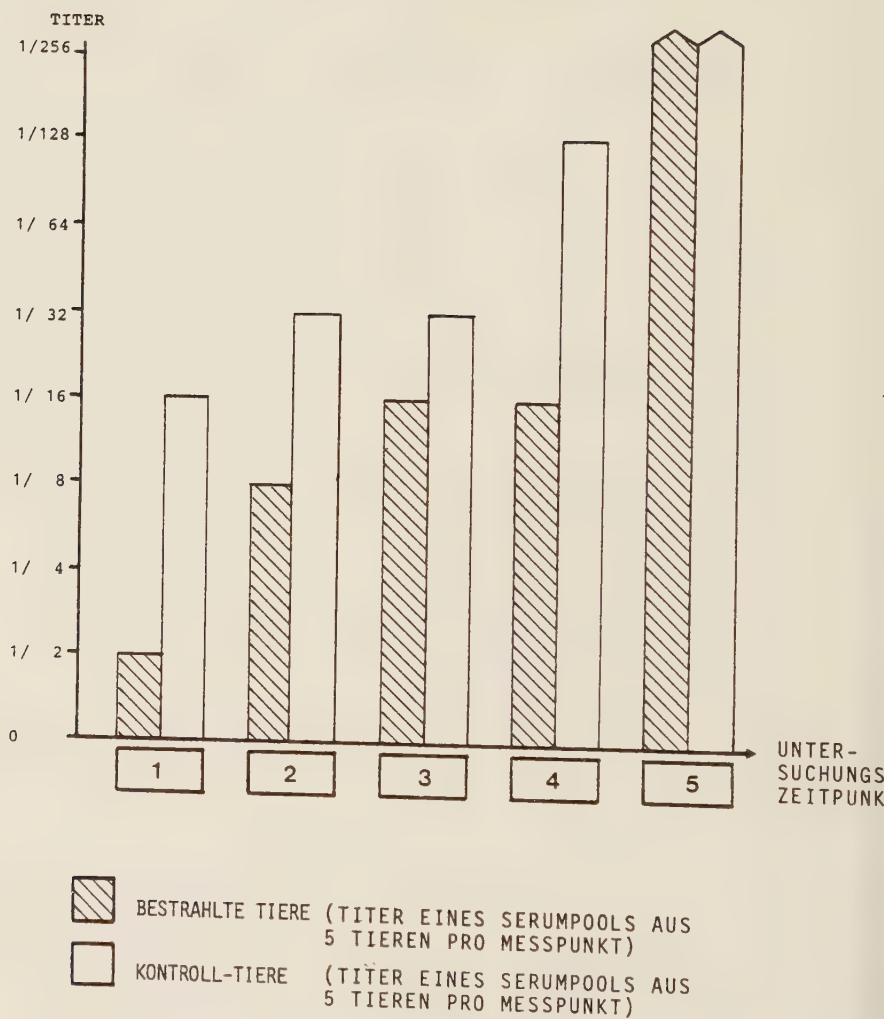
Tabelle 4: Ergebnisse Versuch III/ 200 rd

Die Ergebnisse von Versuch III kann man wie folgt interpretieren:

1. Sekundärreaktionen sind weniger radiosensibel als Primärreaktionen.
2. Mit zunehmendem Abstand vom Zeitpunkt der Bestrahlung gleichen sich die Werte von Versuchs- und Kontrolltieren immer mehr an.

SCHAUBILD 3

VERSUCH 3 - 200 RAD - ERGEBNIS



Versuch IV

| <u>Untersuchungs-</u><br><u>zeitpunkt</u> | <u>bestrahlte</u><br><u>Tiere</u> | <u>unbestrahlte</u><br><u>Tiere</u> |
|-------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| MP 1                                      | 1:8                               | 1:8                                 |
| MP 2                                      | 1:128                             | 1:128                               |
| MP 3                                      | 1:> 256                           | 1:> 256                             |
| MP 4                                      | 1:> 256                           | 1:> 256                             |
| MP 5                                      | 1:> 256                           | 1:> 256                             |
| MP 6                                      | 1:> 256                           | 1:> 256                             |

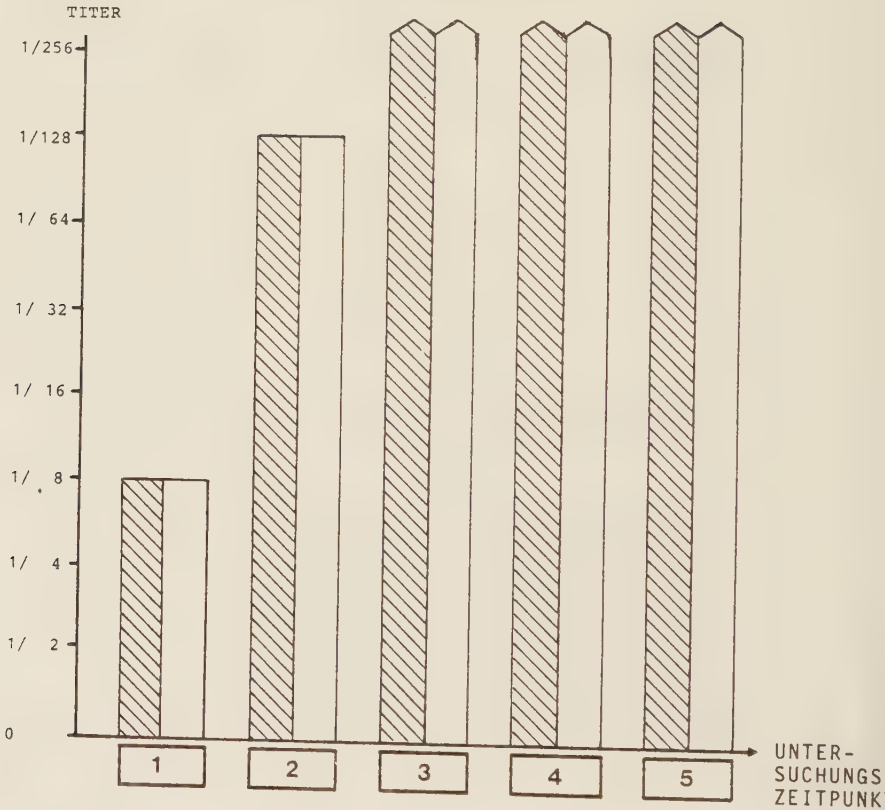
Tabelle 5: Ergebnisse Versuch IV/ 200 rd

Auch aus diesen Ergebnissen kann man den Schluß ziehen, daß Sekundärreaktionen weniger radiosensibel als Primärreaktionen sind. Außerdem zeigt sich eine verminderte Strahlenempfindlichkeit für den Fall, daß die Bestrahlung erst nach der zweiten Antigenapplikation erfolgt.

(Vergleiche dazu auch die Ergebnisse von Versuch III/ 200 rd )

SCHAUBILD 4

VERSUCH 4 - 200 RAD - ERGEBNIS



BESTRAHLTE TIERE (TITER EINES SERUMPOOLS AUS 5 TIEREN PRO MESSPUNKT)



KONTROLL-TIERE (TITER EINES SERUMPOOLS AUS 5 TIEREN PRO MESSPUNKT)

4.2. Versuchsergebnisse: Ganzkörperbestrahlung mit  
einer Strahlendosis von 300 rd ( Antikörpertiter )

Versuch I

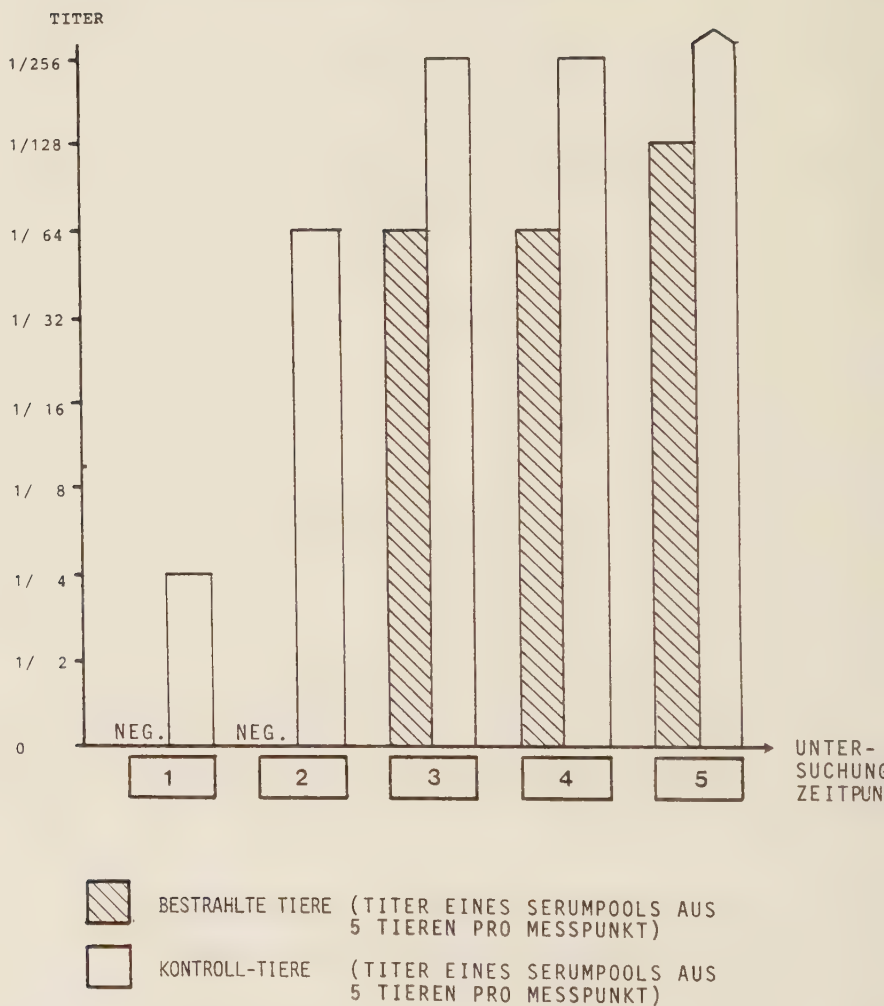
| <u>Untersuchungs-</u><br><u>zeitpunkt</u> | <u>bestrahlte</u><br><u>Tiere</u> | <u>unbestrahlte</u><br><u>Tiere</u> |
|-------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| MP 1                                      | 0                                 | 1:4                                 |
| MP 2                                      | 0                                 | 1:64                                |
| MP 3                                      | 1:64                              | 1:256                               |
| MP 4                                      | 1:64                              | 1:256                               |
| MP 5                                      | 1:128                             | 1:256                               |
| MP 6                                      | 1:256                             | keine Messung                       |

Tabelle 6: Ergebnisse Versuch I/ 300 rd

Die Ergebnisse von Versuch I/ 300 rd bestätigen die Resultate von Versuch I/ 200 rd. Gleichzeitig kann man mit zunehmendem Abstand zum Zeitpunkt der Bestrahlung eine Annäherung des Titters bei bestrahlten und unbestrahlten Versuchstieren feststellen.

SCHAUBILD 5

VERSUCH 1 - 300 RAD - ERGEBNIS



Versuch II

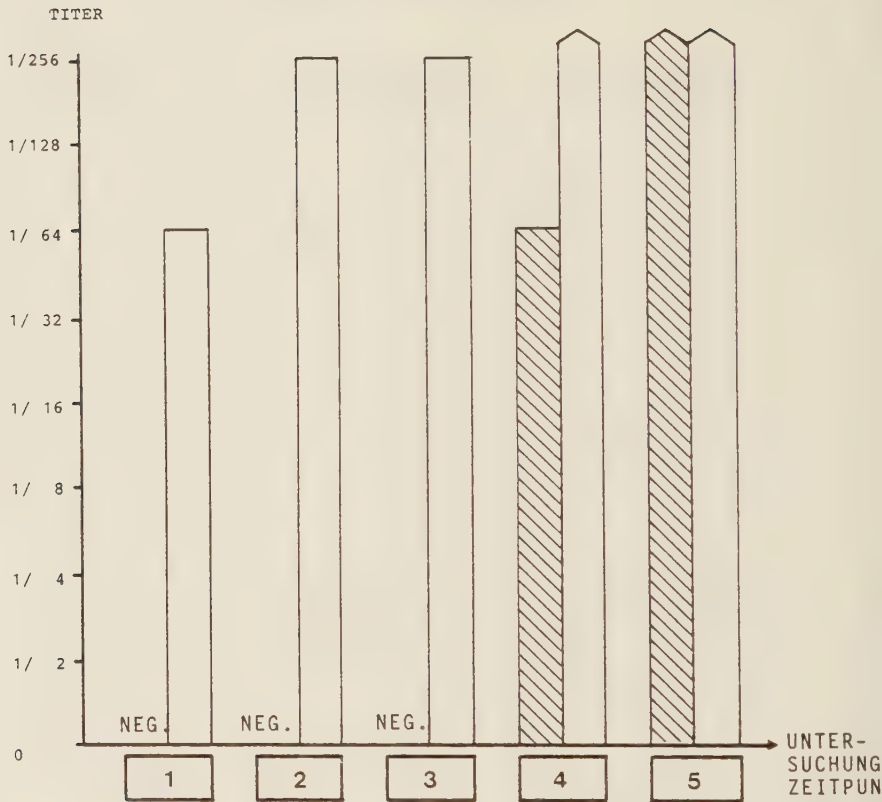
| <u>Untersuchungs-</u><br><u>zeitpunkt</u> | <u>bestrahlte</u><br><u>Tiere</u> | <u>unbestrahlte</u><br><u>Tiere</u> |
|-------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| MP 1                                      | 0                                 | 1:64                                |
| MP 2                                      | 0                                 | 1:256                               |
| MP 3                                      | 0                                 | 1:256                               |
| MP 4                                      | 1:64                              | 1:>256                              |
| MP 5                                      | 1:>256                            | 1:>256                              |

Tabelle 7: Ergebnisse Versuch II/ 300 rd

Auch bei Versuch II/ 300 rd läßt sich ein geringeres und langsames Ansteigen des Antikörpertiters bei den bestrahlten Versuchstieren im Gegensatz zu den unbestrahlt gebliebenen Tieren feststellen.

SCHAUBILD 6

VERSUCH 2 - 300 RAD - ERGEBNIS



BESTRAHLTE TIERE (TITER EINES SERUMPOOLS AUS 5 TIEREN PRO MESSPUNKT)



KONTROLL-TIERE (TITER EINES SERUMPOOLS AUS 5 TIEREN PRO MESSPUNKT)

Versuch III

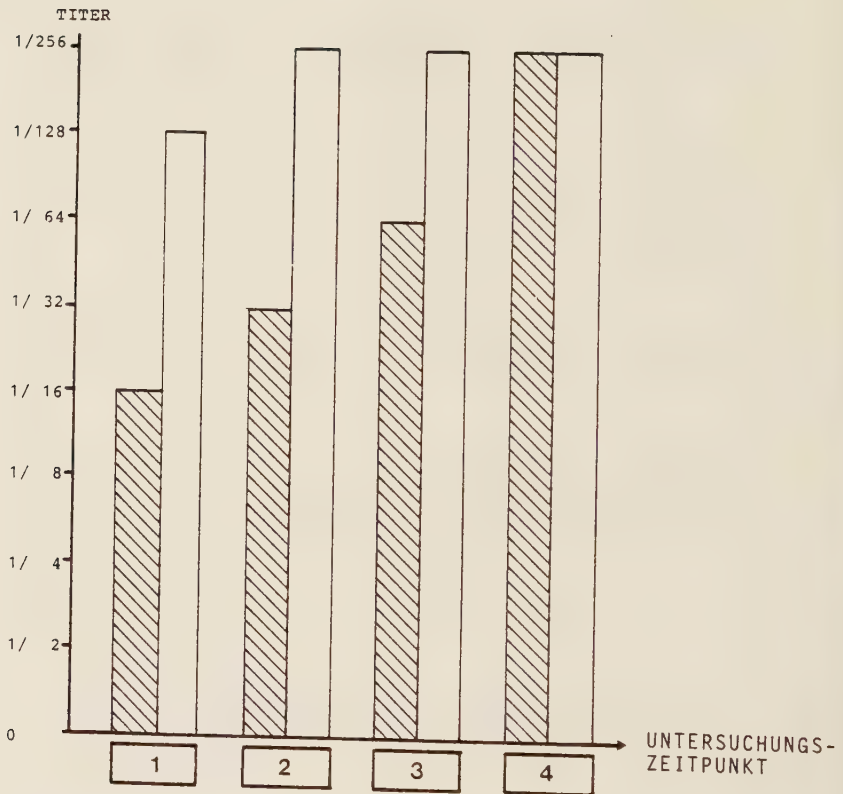
| <u>Untersuchungs-</u><br><u>zeitpunkt</u> | <u>bestrahlte</u><br><u>Tiere</u> | <u>unbestrahlte</u><br><u>Tiere</u> |
|-------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| MP 1                                      | 1:16                              | 1:128                               |
| MP 2                                      | 1:32                              | 1:256                               |
| MP 3                                      | 1:64                              | 1:256                               |
| MP 4                                      | 1:256                             | 1:256                               |

Tabelle 8: Ergebnisse Versuch III/ 300 rd

Wie schon bei Versuch III/ 200 rd bleibt auch hier festzustellen, daß Sekundärreaktionen weniger radiosensibel als Primärreaktionen sind.

SCHAUBILD 7

VERSUCH 3 - 300 RAD - ERGEBNIS



BESTRAHLTE TIERE (TITER EINES SERUMPOOLS AUS 5 TIEREN PRO MESSPUNKT)



KONTROLL-TIERE (TITER EINES SERUMPOOLS AUS 5 TIEREN PRO MESSPUNKT)

Versuch IV

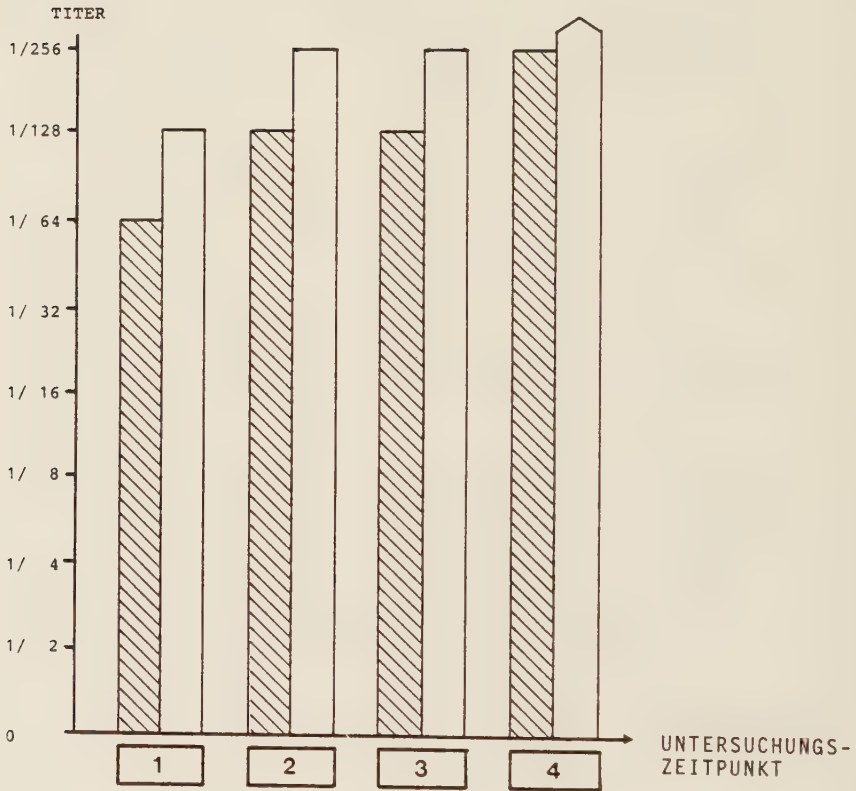
| <u>Untersuchungs-</u><br><u>zeitpunkt</u> | <u>bestrahlte</u><br><u>Tiere</u> | <u>unbestrahlte</u><br><u>Tiere</u> |
|-------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| MP 1                                      | 1:64                              | 1:128                               |
| MP 2                                      | 1:128                             | 1:256                               |
| MP 3                                      | 1:128                             | 1:256                               |
| MP 4                                      | 1:256                             | 1:>256                              |

Tabelle 9: Ergebnisse Versuch IV/ 300 rd

Schließlich zeigt sich auch noch in den Ergebnissen von Versuch IV/ 300 rd eine verminderte Strahlenempfindlichkeit von Sekundärreaktionen. Gleichzeitig wird, wie bei Versuch IV/ 200 rd, eine geringere Radiosensibilität für den Fall deutlich, daß die Bestrahlung erst nach der zweiten Antigenzufuhr erfolgt.

SCHAUBILD 8

VERSUCH 4 - 300 RAD - ERGEBNIS



-  BESTRAHLTE TIERE (TITER EINES SERUMPOOLS AUS 5 TIEREN PRO MESSPUNKT)
-  KONTROLL-TIERE (TITER EINES SERUMPOOLS AUS 5 TIEREN PRO MESSPUNKT)

#### 4.3. Durchschnittliche Gewichtsentwicklung

Auf den folgenden beiden Seiten ist die durchschnittliche Gewichtsentwicklung von Versuchs- und Kontrolltieren dargestellt.

Bei der Erstellung der beiden Schaubilder wurden jeweils die Durchschnittswerte von 5 Tieren pro Meßpunkt verwendet. Außerdem wurden immer nur die Tiere gewogen, die zur Serumsgewinnung herangezogen wurden. Dies geschah deshalb, weil es unmöglich war, die Gewichtsentwicklung einzelner Tiere über die gesamte Dauer eines Versuches hinweg zu verfolgen ( Es wurden jeweils 10 Tiere pro Käfig gehalten ).

Folgende Schlüsse lassen sich aus den Grafiken ziehen:

1. Bei bestrahlten Tieren ist die Gewichtsentwicklung deutlich geringer als bei ihren unbestrahlt gebliebenen Artgenossen.
2. Kurz nach der Strahlenexposition kommt es bei den Versuchstieren zu einem Sistieren der Gewichtsentwicklung.
3. Mit zunehmendem Abstand zum Zeitpunkt der Bestrahlung nähert sich das Gewicht der bestrahlten Mäuse dem der unbestrahlt gebliebenen Kontrolltiere.

# DURCHSCHNITTliche GEWICHTSENTWICKLUNG (200 RAD)

GEWICHT

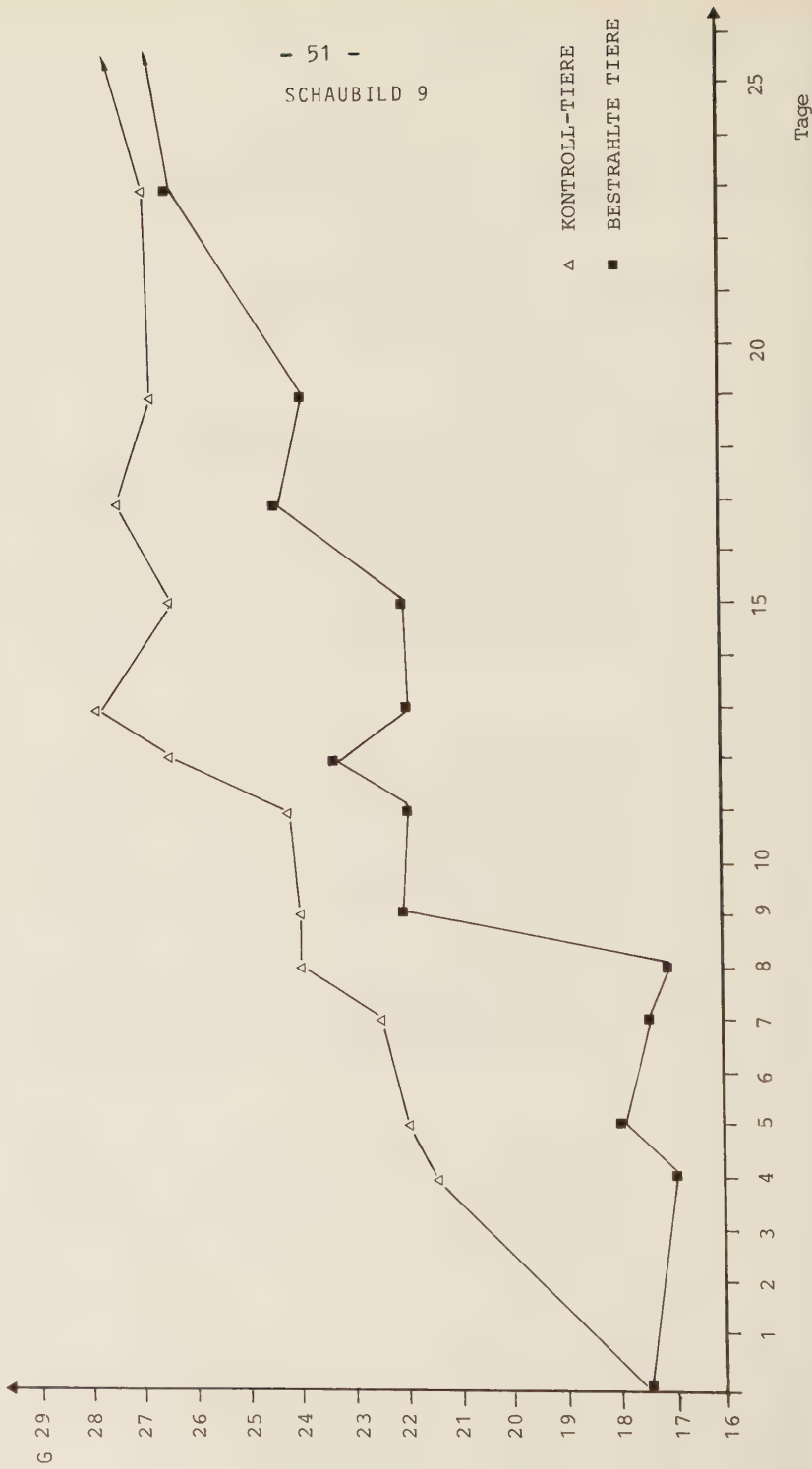
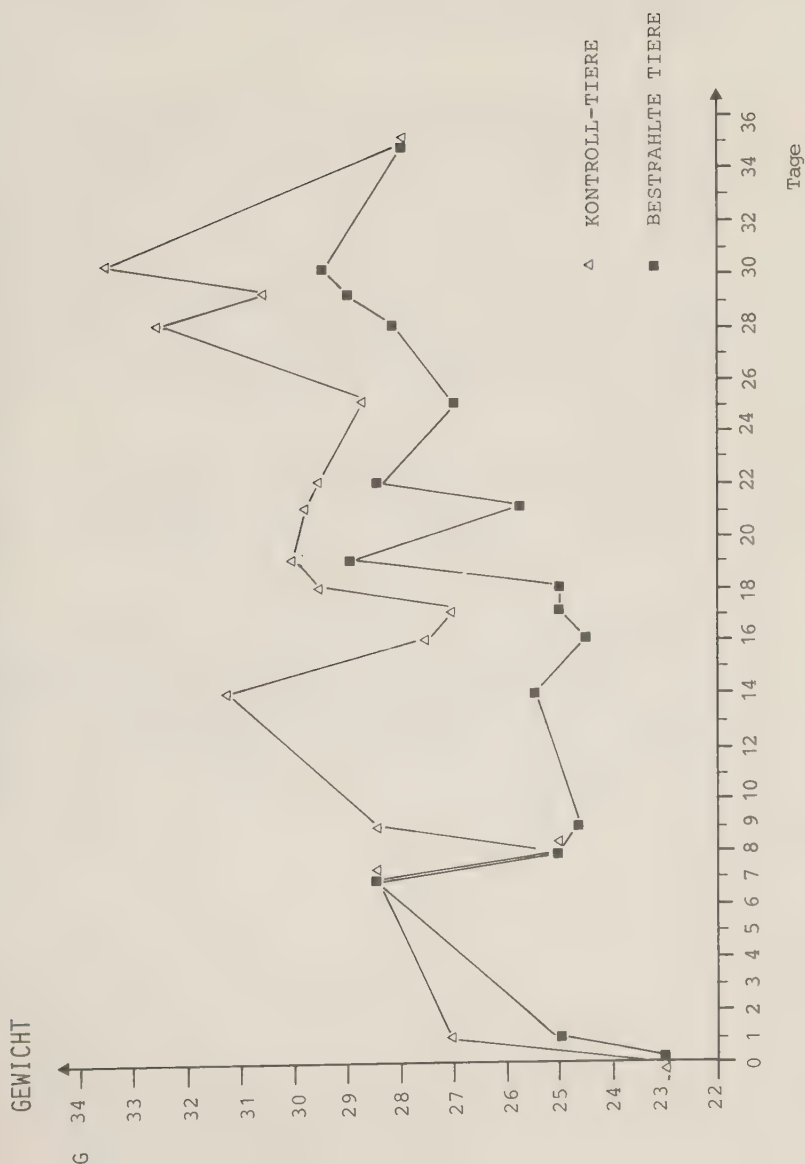


SCHAUBILD 10

DURCHSCHNITTliche GEWICHTSENTWICKLUNG (300 RAD)



## 5. Diskussion der Ergebnisse

### Beeinträchtigung der Antikörperbildung gegen Cl. tetani nach einer Bestrahlung mit 200 respektive 300 rd Strahlendosis

Aus den Versuchsergebnissen ( Siehe Tabellen und Schaubilder ) geht eine deutliche Suppression der Antikörperbildung bei den bestrahlten Versuchstieren gegenüber den unbestrahlt gebliebenen Kontrolltieren hervor.

Dieser Unterschied im Antikörperbildungsvermögen wird in den Tagen nach der Strahlenexposition größer, verringert sich dann aber wieder mit zunehmendem Abstand zum Zeitpunkt der Bestrahlung.

So ist am 7. Tag post expositionem der durchschnittliche Antikörpertiter der unbestrahlt gebliebenen Kontrolltiere im Vergleich zu dem der bestrahlten Tiere um ca. 4 Titerstufen größer ( bestrahlte: Titer 0, unbestrahlte: Titer 1:16 ).

Am 15. Tag nach der Bestrahlung ist der Antikörpertiter im Serum der bestrahlten Tiere um 5 bis 6 Titerstufen kleiner als der Titer der unbestrahlten Artgenossen ( bestrahlte: Titer 1:2, unbestrahlte: Titer 1:64 bis 1:128 ).

Am 25. Tag nach der Strahlenexposition ist der Unterschied in der Antikörperbildung zwischen bestrahlten und unbestrahlten Versuchstieren auf eine Relation von 2:1 zugunsten der unbestrahlten gesunken ( bestrahlte: Titer 1:128, unbestrahlte: Titer 1:256 ).

Dieses Versuchsergebnis läßt sich so interpretieren, daß das Antikörperbildungsvermögen sich parallel mit dem Ansteigen der Zahl der antikörperbildenden Lymphozyten erholt.

Dies wird auch durch die Untersuchung von JACOBSON ( 1954 ) bestätigt, der herausfand, daß Lymphozyten 24 Stunden nach der Bestrahlung Minimalwerte erreichen. Ebenso ist die Regenerationszeit der Lymphozyten nach einer Bestrahlung deutlich verlängert.

#### Einfluß des Zeitpunktes der Bestrahlung im Verhältnis zum Zeitpunkt der Antigenapplikation

Die oben für andere Strahlenarten beschriebene Aussage, daß eine Bestrahlung vor der Antigenapplikation um vieles wirksamer- sprich depressiver- ist als eine Bestrahlung nach der Antigenverabreichung, kann durch die Versuchsergebnisse mit Neutronen- Gamma- Mischstrahlung nicht uneingeschränkt gestützt werden.

Bei den zuerst bestrahlten und dann geimpften Tieren ist zwar 13 Tage ( bei dem 200 rd- Versuch ) bzw. 15 Tage ( bei dem 300 rd- Versuch ) nach der Strahlenexposition noch kein Antikörpertiter im Serum der Versuchstiere nachzuweisen, aber im Gegensatz zu in der Literatur beschriebenen Erkenntnissen mit Röntgen- und Gammastrahlen ist bei einer Bestrahlung mit Neutronen kein Unterschied in der Höhe der Antikörpertiter von Tieren, die zuerst geimpft und dann bestrahlt worden sind, festzustellen. Bei den Versuchen mit einer Bestrahlungsdosis von 300 rd ist demgegenüber sogar ein noch späteres Ansteigen des Titers im Serum der zuerst geimpften Tiere festzustellen.

Dieses überraschende Ergebnis kann aber damit zusammenhängen, daß bei Versuch II die Bestrahlung in zu kurzem Abstand auf die Impfung erfolgte ( Bestrahlung 2 Tage nach der Antigenapplikation ) und somit die Antwort des Immunsystems auf das Antigen, also die Antikörperbildung, noch nicht richtig angelaufen war. So wurde die Antikörperbildung in ihrer Präinduktionsphase oder Induktionsphase gestört.

Für diese Schlußfolgerung sprechen auch die Ergebnisse aus den Versuchen III und IV, die die Immunantwort des Mäusekörpers bei einer Strahlenexposition nach wiederholter Antigenapplikation betreffen ( Einzelheiten hierzu siehe später ).

Einfluß einer früher stattgefundenen Auseinander-  
setzung mit dem Antigen in Bezug auf den Strahlen-  
effekt

Im Jahre 1962 fanden STONER und HALE heraus, daß Sekundärreaktionen auf eine Antigenapplikation nicht so radiosensibel reagieren wie Primärreaktionen. So konnten Primärreaktionen gegen Tetanustoxoid bei Mäusen mit einer Bestrahlungsdosis von 50 bis 300 rd unterdrückt werden, Sekundärreaktionen dagegen erst mit einer Dosis von 300 bis 600 rd.

Auch nach den Ergebnissen der Versuche mit einer Neutronenbestrahlung kann ein höherer Antikörpertiter und vor allem ein schnellerer Anstieg des Antikörpertiters im Serum der Versuchstiere- sie waren einige Zeit vorher schon einmal mit dem Antigen in Berührung gekommen- festgestellt werden ( Siehe Ergebnisse der Versuche III und IV im Vergleich zu den Ergebnissen der Versuche I und II ).

Außerdem scheint es einen Unterschied zu machen, ob die Bestrahlung vor oder nach der zweiten Applikation des Antigens erfolgt ist.

Findet die Bestrahlung erst nach der zweiten Verabreichung des Antigens statt, so kann man im Durchschnitt 3 bis 5 Tage eher einen Anstieg des Antikörpertiters beobachten.

Ebenso erreicht bei dieser Versuchsanordnung der Antikörperspiegel früher Höchstwerte ( Siehe auch hier Ergebnisse der Versuche III und IV ).

#### Beeinflussung bereits vorhandener Antikörper durch eine Strahlenexposition

Nach einer Untersuchung von HOLLINGWORTH aus dem Jahre 1950 beeinflussen subletale Dosen ionisierender Strahlen präformierte Antikörper nicht ( ebenso KARAVAEV, 1973 ).

Erst ca. das 5000- fache einer erträglichen Ganzkörperbestrahlung führt zu einer Modifikation und Denaturierung der Antikörper- Moleküle ( PERKINS u. MARCUS, 1957 ).

Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen, aus denen eine geringere respektive verminderte Strahlenempfindlichkeit der Antikörper hervorgeht, wenn die Bestrahlung erst mehrere Tage nach der Antigenverabreichung stattgefunden hat.

#### Die Gewichtsentwicklung bestrahlter Versuchstiere im Vergleich zu unbestrahlt gebliebenen Kontrolltieren

Aus Schaubild 9 und 10 ist die Gewichtsentwicklung der bestrahlten Versuchstiere zu der Gewichtsentwicklung der unbestrahlt gebliebenen Kontrolltiere zu ersehen.

Die bestrahlten Tiere haben ein deutlich geringeres Durchschnittsgewicht als die unbestrahlten zum selben Zeitpunkt, obwohl vor der Strahlenexposition noch beide Tiergruppen gleichviel gewogen hatten. Auch hier ist- nach der größten Differenz in den Tagen unmittelbar nach der Bestrahlung- ein Abnehmen des Gewichtsunterschieds zwischen beiden Tiergruppen mit zunehmendem Abstand zum Tag der Bestrahlung zu verzeichnen.

Die geringere Gewichtsentwicklung der bestrahlten Versuchstiere kann als Maß für den angegriffenen Gesundheitszustand dieser Tiergruppe gewertet werden.

Die größere Gewichtszunahme zu Zeiten, die weiter vom Bestrahlungszeitpunkt entfernt liegen, erklärt sich damit, daß die Versuchstiere sich- wenigstens teilweise- von den Erscheinungen der Strahlenkrankheit erholt haben.

## 6. Zusammenfassung

Am Modell Tetanus- Schutzimpfung der Maus wurde versucht, den Einfluß einer Bestrahlung mit Neutronen auf die Antikörperbildung darzustellen.

In 4 verschiedenen Versuchsreihen wurden die Versuchstiere mit jeweils 0,2 ml Tetanus- Toxoid/ Behringwerke immunisiert. Hierbei wurde der relative Zeitpunkt von Bestrahlung und Vakzination variiert und es wurden verschiedene Immunisierungsschemata angewendet.

Nach Gewinnung der Seren wurde mit Hilfe von ELISA der Antikörpertiter bei Versuchs- und Kontrolltieren bestimmt.

Aus den Ergebnissen lassen sich nachstehende Schlußfolgerungen ziehen:

1. Nach einer Exposition mit Neutronenstrahlen kommt es zu einer Reduktion der Antikörperbildung, die aber mit zunehmendem Abstand vom Tag der Bestrahlung wieder verschwindet.
2. Der Zeitpunkt der Bestrahlung im Verhältnis zum Zeitpunkt der Antigenapplikation ist für die Stärke der Antikörperbildung von Bedeutung.
3. Sekundärreaktionen sind weniger radiosensibel als Primärreaktionen.

Erfolgt die Bestrahlung mit Neutronenstrahlen erst nach der zweiten Antigenapplikation, kommt es zu einem früheren Titeranstieg als

im Falle einer Bestrahlung vor der zweiten Antigenapplikation.

4. Bereits vorhandene Antikörper werden durch eine Neutronenbestrahlung kaum beeinflusst.
5. Nach einer Exposition mit Neutronenstrahlen ist eine deutlich geringere Gewichtsentwicklung bei den Versuchstieren festzustellen, die sich jedoch mit zunehmendem Abstand zum Zeitpunkt der Bestrahlung mehr und mehr an die Gewichtsentwicklung der unbestrahlten gebliebenen Kontrolltiere annähert.

## 7. Summary

### EXPERIMENTAL INVESTIGATION INTO THE EFFECTS OF IRRADIATION WITH NEUTRON RAYS ON THE IMMUNE SYSTEM, AS DEMONSTRATED AT THE MODEL OF IMMUNITY TO TETANUS ON THE MOUSE

On the model of tetanus vaccination applied to mice it was tried out to demonstrate the effects of irradiation with neutrons on the formation of antibodies.

In 4 different test series the laboratory animals were each vaccinated with 0,2 ml Tetanus- Toxoid/Behringwerke. The respective time of irradiation and vaccination was varied and different immunization schemes were tried out.

After getting the sera by means of the ELISA the antibody- titer in the laboratory animals and the control animals was defined.

One can draw the following conclusions from the derived results:

1. The exposition to neutron rays results in the reduction of the formation of antibodies, which, however, diminishes with an increasing distance to the day of the irradiation.
2. The timing of the irradiation in relation to the time of the application of antigens is relevant to the intensity of the formation of antibodies.
3. Secondary reactions are less radiosensible than primary reactions.

If the irradiation is not applied until after the second application of antigens, this results in an earlier increase of the antibodies, than if the irradiation is applied before the second antigen application.

4. Already existing antibodies are hardly influenced by a neutron irradiation.
5. After an exposition to neutron rays a remarkably slower increase in weight is to be found, which, however, with increasing distance to the time of irradiation, more and more approximates the one of control animals, that had not been exposed to irradiation.

8. Literaturverzeichnis

- Adler, F.L.,                      Effect of sublethal total body  
Shechmeister, J.L.              X- radiation on susceptibility  
                                 of mice to Clostridium septicum  
                                 toxin.  
                                 Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.  
                                 80, 660 ( 1952 )
- Alexander, P.                      Atomic Radiation and Life.  
                                 Middlesex: Penguin Books.  
                                 ( 1965 )
- Anderson, R.E.,                      Radiosensitivity of T- and B-  
Sprent, J.,                          lymphocytes I.  
Miller, J.F.A.P.                      Effect of irradiation on cell  
                                 migration.  
                                 Eur. J. Immunol. 4, 3 ( 1974 )
- Bazin, H.,                          Concentration of immunoglobu-  
Micklem, H.S.                      lins in lethally X- irradiated  
                                 mice.  
                                 Nature- London 215, 742  
                                 ( 1967 )
- Bazin, H.                          Radiation and the control of  
                                 immune response.  
                                 P. 101.  
                                 International Atomic Energy  
                                 Agency.  
                                 Vienna ( 1968 )

- Benjamin, E.,  
Sluka, E.                      Antikörperbildung nach experimenteller Schädigung des hämopoetischen Systems durch Röntgenstrahlen.  
Wien, Klin. Wschr. 21, 311  
( 1968 )
- Bernardini, A.                      Il lisozima nei tessuti di animali irradiati.  
Bull. Soc. Ital. Biol. Sperim. 30, 1073 ( 1954 )
- Bisgard, J.D.                      Effect of X- ray irradiation upon bacterial toxemia in rabbits.  
Radiology, 43, 330 ( 1944 )
- Bloom, W.                      Histopathology of irradiation from external and internal sources.  
Mc Graw Hill, New York ( 1948 )
- Bundesminist. f.  
Ern., Landw. u.  
Forsten                      Grundlagen des Strahlenschutzes in der Landwirtschaft.  
Eigenverlag- Bonn ( 1970 )
- Burrows, E.                      The effect of X- irradiation on fecal and urinary antibody response.  
J. Infect. Dis. 87, 169 ( 1950 )
- Craddock, C.G.,  
Lawrence, J.S.                      The effect of roentgen irradiation on antibody formation in rabbits.  
J. Immunol. 60, 241 ( 1948 )



- Donaldson, D.M.,  
Marcus, S.,  
Koko, Gyi  
Influence of whole body irradiation on intracellular digestion by mouse phagocytes. Federation Proc. 13, 490  
( 1954 )
- Engler, C.W.  
Roentgen therapy of laryngeal tuberculosis.  
Am. Otol. Rhin. Laryng. 52, 655 ( 1943 )
- Ellinger, E.  
Histaminhypothese der biologischen Strahlenwirkung.  
Schweiz. Med. Wschr. 81, 61  
( 1951 )
- Fränkel, E.,  
Schilling, K.  
Über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf die Agglutinine.  
Berlin, Klin. Wschr. 50, 1299  
( 1912 )
- Fried, C.  
Die artifizielle Pneumonie und ihre Bestrahlung.  
Strahlentherapie 58, 430  
( 1937 )
- Friedman, J.,  
Werder, A.A.,  
Roth, F.J.,  
Graham, A.B.,  
Mira, O.J.,  
Syverton, J.T.  
The synergistic effects of roentgen radiation and cortisone upon susceptibility of mice to pathogenic microorganisms.  
Am. J. Roentgenol. 71, 509  
( 1954 )

- Gerhartz, H.                      Diphtheriegift und Röntgenstrahlen.  
Berl. Klin. Wschr. 46, 1800  
( 1909 )
- Gordon, L.E.,                      Studies on susceptibility to  
Miller, C.P.                      infection, following ionizing  
radiation.  
J. Exptl. Med. 102, 413 ( 1955 )
- Gordon, L.E.,                      Clearance of bacteria from the  
Miller, C.P.                      blood of irradiated rabbits.  
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.  
89, 577 ( 1955 )
- Gottlieb, Ch.F.,                      Radiation dose, dose rate and  
Gegozian, N.                      quality in immunosuppression of  
the humoral immune response.  
J. Immunol. 109, 711 u. 719  
( 1972 )
- Heineke, H.                      Über die Einwirkung von Röntgen-  
strahlen auf Tiere.  
Münchener Med. Wschr. 50, 2090  
( 1903 )
- Hollingworth, J.W.                      Effects of X- irradiation on  
passively transferred antibodies.  
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 75,  
( 1950 )
- Hollingworth, J.W.,                      Experimental bacteriemia in nor-  
Beeson, P.B.                      mal and irradiated rats.  
Yale J. Biol. Med. 28, 56 ( 1955 )

- Jacobson, L.O.                      Radiation Biology.  
Mc Graw- Hill, New York  
( 1954 )
- Karavaev, V.M.,  
Korshevenko, G.N.,  
Iljyn, B.G.                      Schutz landwirtschaftlicher  
Tierbestände vor Kernbestrah-  
lung.  
Deutscher Landwirtschaftsver-  
lag- Berlin ( 1973 )
- Kataoka, Y.,  
Sado, T.                      The radiosensitivity of T- and  
B- lymphocytes in mice.  
J. Immunol. 29, 121 ( 1975 )
- Katz, D.H.,  
Paul, W.E.,  
Goidl, E.,  
Benacerraf, B.                      Radioresistance of co- opera-  
tive function of carrier spe-  
cific lymphocytes.  
Science 170, 462 ( 1970 )
- Kelly, J.F.,  
Dowell, D.A.                      Twelve- year review of X- ray  
therapy of gas gangrene.  
Radiology 37, 421 ( 1941 )
- Kennedy, J.C.,  
Till, J.E.,  
Siminovitch, L.,  
Mc Culloch, A.E.                      Radiosensitivity of the immune  
response to sheep red cells in  
the mouse, as measured by the  
hemolytic plaque method.  
J. Immunol. 94, 715 ( 1965 )
- Kloss, G.                      Nuklearmedizinische Propädeu-  
tik.  
Med. Verlagsgesellschaft  
Marburg/ Lahn ( 1968 )

- Krebs, A. Strahlenbiologie.  
Springer Verlag- Berlin,  
Heidelberg, New York ( 1968 )
- Küpferle, D.,  
Bachmeister, A. Experimentelle Grundlagen für  
die Behandlung der Lungentu-  
berkulose mit Röntgenstrahlen.  
Dtsch. Med. Wschr. 42, 96  
( 1916 )
- Langendorff, H.,  
Melching, H.J. Leitfaden des Strahlenschutzes.  
Thieme Verlag- Stuttgart  
( 1959 )
- Lawrence, J.H.,  
Tennant, R. The comparative effects of  
neutrons and X- rays on the  
whole body.  
J. Exptl. Med. 66, 667  
( 1937 )
- Lazarus, P. Handbuch der gesamten Strah-  
lenheilkunde.  
Bergmann Verlag- München  
( 1927 )
- Le Fevre des Arric, M. Action empechante des rayons  
X sur la vaccine experimentale  
de lapin.  
Compt. Rend. Soc. Biol. 96,  
208 ( 1927 )
- Lusztig, A. Die Wirkung der Röntgenstrah-  
len auf die spezifischen Im-  
munkörper.  
Zbl. Bakt. Orig. 111, 244  
( 1929 )

- Manoukhine, I.I. Sur le role des globules blancs et de la rate dans la production de l'alexines, des hemolysines, des agglutinines et de les bacteriolysines. Compt. Rend. Soc. Biol. 74, 1221 ( 1913 )
- Manoukhine, I.I. Traitement du paludisme par les irradiations de la rate d' apres la methode de l' auteur. Rev. Med. Hyg. Trop. 15, 80 ( 1923 )
- De Maeyer, E.,  
De Maeyer-  
Guigenard, J. Interferon synthesis in X- irradiated animals. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 131, 36 ( 1969 )
- Merritt, E.A.  
Wilox, V.V. The effects of radiation therapy in Clostridium infection in sheep. Radiology 43, 325 ( 1944 )
- Messerschmidt, O. Auswirkungen atomarer Detonationen auf den Menschen. Thiemig- Verlag- München ( 1960 )
- Pendergrass, E.P.,  
Hodes, P.J. Roentgen irradiation in the treatment of inflammation. Am. J. Roentgenol. 45, 74 ( 1941 )

- Perkins. E.H.,  
Donaldson, D.H.,  
Marcus, S.  
Susceptibility to infection  
as a function of post- irra-  
diation time following oral  
challenge.  
J. Immunol. 76, 169 ( 1956 )
- Perkins, E.H.,  
Marcus, S.  
Effects of pre- radiation  
immunization on resistance  
to aerosol- induced infec-  
tion in X- irradiated mice.  
J. Immunol. 79, 136 ( 1957 )
- Puck, T.,  
Marcus, S.  
Action of X- rays on mam-  
malian cells.  
J. Exptl. Med. 103, 653  
( 1956 )
- Vogt, A.  
Vet. Med. Mikrobiologie.  
VEB Gustav Fischer Verlag-  
Jena  
( 1963 )
- Rigos, F.J.  
Roentgenologic irradiation  
in acute peritonitis on the  
cells of normal peritoneal  
fluid in guinea- pigs.  
Radiology 39, 681 ( 1942 )
- Rolle, M.,  
Mayr, A.  
Mikrobiologie, Infektions-  
und Seuchenlehre.  
Ferd. Enke Verlag- Stuttgart  
( 1978 )

- Ross, O.A.,  
Moritz, A.R.,  
Walker, C.J.,  
Wurz, L.,  
Todd, E.W.,  
Pillemer, L.  
Role of the properdin system  
in whole body irradiation.  
Fed. Proc. 14, 418 ( 1955 )
- Rosse, W.F.,  
Rapp, H.J.,  
Bovos, T.  
Structural characteristics  
of hemolytic antibodies as  
determined by the effects of  
ionizing radiation.  
J. Immunol. 98, 1190 ( 1967 )
- Sado, T.  
Functional and ultrastruc-  
tural studies of antibody  
producing cells exposed to  
10.000 R in millipore dif-  
fusion chambers.  
Int. J. Radiat. Biol. 15, 1  
( 1968 )
- Schels, D.  
Aufhebung einer durch X-  
Strahlen bedingten Immunsup-  
pression am Modell Tetanus-  
Schutzimpfung Maus.  
Diss. Med. Vet., München  
( 1979 )
- Silverman, M.,  
Bond, V.P.,  
Chin, P.H.,  
Greenman, V.  
Role of infection in death of  
mice exposed to lethal doses  
of fast neutrons.  
Fed. Proc. 13, 512 ( 1954 )

- Silverman, M.,  
Chin, P.H.,  
Greenman, V.,  
Young, J.C.
- The cause of increased susceptibility of mice to avirulent *Pasteurella pestis* after exposure to a sublethal dose of X- irradiation.  
J. Inf. Diss. 94, 47  
( 1954 )
- Silverman, M.,  
Chin, P.H.
- The effects of whole body X- irradiation of mice on immunity to tetanus toxoid.  
J. Immunol. 75, 321 ( 1955 )
- Shechmeister, I.L.,  
Bond, V.P.,  
Swift, M.N.
- The susceptibility of irradiated mice to infection as a function of post- irradiation time.  
J. Immunol. 68, 87 ( 1952 )
- Sparrow, A.H.,  
Evans, H.J.
- Brookhaven Symposia in Biology:  
Radiation Botany I ( 1961 )
- Stoner, R.D.,  
Hale, W.M.
- Radiation effects on primary and secondary antibody response. In: Effects of ionizing radiations on immune processes ( C.A. Leone ed. ).  
Gordon and Beach, New York  
780, 925 ( 1962 )

- Taliaferro, W.H.,  
Taliaferro, L.G.      Increased parasitemia in chicken malaria ( *Plasmodium gallinaceum* and *Plasmodium lophurae* ) following X- radiation.  
J. Infect. Diss. 77, 158-176 ( 1945/ 46 )
- Taliaferro, W.H.,  
Taliaferro, L.G.      Effects of X- rays on immunity: A review.  
J. Immunol. 66, 181 ( 1951 )
- Taliaferro, W.H.,  
Taliaferro, L.G.      Effects of irradiation on the initial and anamnestic IgM hemolysin responses in rabbits: Antigen injection after X- rays.  
J. Immunol. 103, 599 ( 1969 )
- Terzi, M.      Genetics and the animal cell.  
Wiley, 261 Seiten ( London )  
Wiley- Interscience Publication ( 1974 )
- Trautwein, A.,  
Kreibig, U.,  
Oberhausen, E.      Physik für Mediziner.  
De Gruyter Lehrbuch- Berlin, New York ( 1977 )
- Uyeki, E.M.,  
Klassen, R.S.      Effects of radiation on direct and developed spleen hemolysin plaque- forming cells of mice.  
J. Immunol. 101, 973 ( 1968 )

- Warren, S.L.,  
Whipple, G.H.      Roentgen ray intoxication I.  
Bacterial invasion of the  
blood stream as influenced  
by X- ray destruction of the  
small intestine.  
J. Exptl. Med. 38, 713  
( 1923 )
- Werner, R.      Über die Radiumwirkung auf  
Infektionserreger und Gewebs-  
infektionen.  
Münchener Med. Wschr. 52,  
1625 ( 1905 )
- Wintz, H.      Die Röntgenbestrahlung empfind-  
licher Prozesse und ihr Wir-  
kungsmechanismus.  
Strahlentherapie 68, 3  
( 1940 )
- Whitfield, J.F.,  
Youdale, T.      A comparison of the effects of  
radiation and inhibitors of oxi-  
dative phosphorylation on the  
nuclear structure of rat thymo-  
cytes.  
Exptl. Cell. Res. 43, 153  
( 1966 )
- Zaalberg, O.B.,  
van der Meul, V.A.,  
Rossi, G.      The effect of X- irradiation on  
the appearance of antibody for-  
ming cells in the mouse spleen  
following the injection of sheep  
erythrocytes.  
Eur. J. Immunol. 3, 698 ( 1973 )

Herrn Prof. Dr. H. Buschmann möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas und für seine wertvollen Hinweise danken.

Ferner möchte ich den Physikern im Reaktor Neuherberg, Frau Kleinschmidt vom Institut für Mikrobiologie des Fachbereichs Tiermedizin der Universität München, Dipl. Ing. G. Fresser und Studiendirektor F. Umlauf für ihre tatkräftige Mithilfe meinen Dank aussprechen.

### Lebenslauf

Ich, Hans- Günther, Max, Dionys, Oskar Dittrich wurde am 08. März 1957 als erstes von drei Kindern des Bankkaufmanns Dionys Dittrich und seiner Ehefrau Eleonore, geborene Edle von Kuepach, in Laufen an der Salzach geboren.

Ab dem Jahre 1963 besuchte ich für 4 Jahre die Volksschule in Laufen, um dann 1967 auf das humanistische Gymnasium in Laufen überzuwechseln.

Am 25. Juni 1976 legte ich dort auch die Reifeprüfung ab.

Nach einem Semester Physik im Sommerhalbjahr 1977 begann ich zum Wintersemester 1977/ 78 das Studium der Veterinärmedizin an der Tiermedizinischen Fakultät der Ludwig- Maximilians- Universität München, das ich im Dezember 1982 mit dem Staatsexamen abschloß.



